

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1904

THÈSE

N.°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 5 mai 1904, à 1 heure

Par **René LECOINTRE**

De la faculté de médecine de Paris
Ex-interne des hôpitaux de Poitiers

LA

RÉACTION DU SÉRO-DIAGNOSTIC DANS L'ICTÈRE

Président : M. GILBERT, professeur.

*Juges : { MM. JOFFROY et RAYMOND, professeurs.
DUPRÉ, agrégé.*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DES FACULTÉS

A. MICHALON

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26

1904

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM.
Anatomie.	P. POIRIER
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale	BRISSAUD.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE
Histologie.	CORNIL.
Opérations et appareils	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale.	N...
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	GILBERT
Médecine légale.	CHANTEMESSE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée.	DEJERINE.
	N....
Clinique médicale.	HAYEM.
	DIEULAFOY.
	DEBOVE.
	LANDOUZY.
	GRANCHER.
Maladies des enfants	
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux.	RAYMOND.
	TERRIER.
Clinique chirurgicale.	LE DENTU.
	TILLAX.
	BERGER.
Clinique ophtalmologique.	DR LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	GUYON.
Clinique d'accouchements	BUDIN.
	PINARD.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.

Professeurs honoraires: MM. JACCOUD, FOURNIER, FARABEUF et DUPLA Y

Agrégés en exercice.

MM.			
ACHARD	FAURE	LEGUEU	TEISSIER
AUVRAY	GILLES DE LA	LEPAGE	THIERY
BESANÇON	TOURETTE	MARION	THIROLOIX
BONNAIRE	GOSSET	MAUCLAIRE	THOINOT
BROCA (AUG.)	GOUGET	MERY	VAQUEZ
BROCA (ANDRÉ)	GUIART	POTOCKI	WALLICH
CHASSEVANT	HARTMANN	REMY	WALTHER
CUNEO	JEANSELME	RENON	WIDAL
DEMELIN	LANGLOIS	RICHAUD	WURTZ
DESGREZ	LAUNOIS	RIEFFEL (chef	
DUPRE	LEGROY	des trav. anat.)	

Le Secrétaire de la Faculté: M. GRISEZ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Faible témoignage d'une profonde
reconnaissance des sacrifices
qu'ils ont faits pour moi.*

A MES FRÈRES

A TOUS CEUX QUE J'AIME

A MES AMIS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR GILBERT

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Broussais,
Chevalier de la Légion d'honneur.

INTRODUCTION

Lorsqu'en 1896, Pfeiffer et Kolle (1), Gruber et Durham (2) découvrirent qu'en mélangeant, *in vitro*, une culture de bacille d'Eberth à du sérum d'individus convalescents de la fièvre typhoïde, ou immunisés contre cette maladie, on obtenait une réaction spéciale, dite réaction agglutinante, ces auteurs ne virent, dans ce phénomène, qu'un nouveau moyen de défense de l'organisme contre l'infection microbienne. Pour Pfeiffer, en effet, l'agglutination est due à une action paralysante sur les microbes ; et Gruber, attribuant un rôle d'immunisation à la production de la substance « agglutinine », fait de la réaction agglutinante une réaction d'immunité.

1. PFEIFFER ET KOLLE. « Zur differential Diagnose der typhus-bacill vermittle Serums gegen Typhus immunisirten Thieren. » *Deutsche medic. Wochens.*, 19 mars 1896.

2. GRUBER ET DURHAM. « Eine neue Methode zu rascheu Erkennung der Cholera Vibrio und der Typhus-bacillus. » *Münchener medic. Wochens.* 31 mars 1896.

Ce n'est que quelques mois plus tard que M. Widal (1) montra le premier que l'agglutination se produisait non seulement pendant la convalescence de la fièvre typhoïde, mais aussi dès la période d'infection. Dès lors, la présence de ce phénomène dans le sérum d'un individu est la signature de l'infection typhique. S'efforçant d'appliquer cette sensible réaction aux besoins de la clinique, cet auteur fait, dans la séance de la Société médicale des hôpitaux du 26 juin 1896, la description d'un nouveau et précieux moyen de diagnostic de la dothiéntérie auquel il donne le nom de « séro-diagnostic ». Dans la suite, MM. Dieulafoy (2), Achard (3), Chantemesse (4), Lemoine (5), Catrin (6), Courmont (7) en France ; à l'Étranger, Dupaquier (8), Thøelen et Milles (9), Breuer (10) emploient ce procédé et en confir-

1. WIDAL. « Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde ». *Soc. méd. des hôpitaux* 26 juin 1896.

2. DIEULAFOY. « Sur le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde ». *Bull. Acad. Med.* 3 s, XXXVI-7-12, 1896.

3. ACHARD. *Soc. méd. des hôpitaux*, 24 juillet 1896.

4. CHANTEMESSE. *Soc. méd. des hôpitaux*, 24 juillet 1896.

5. LEMOINE. *Soc. méd. des hôpitaux*, 24 juillet 1896.

6. CATRIN. *Soc. méd. des hôpitaux*, 16 octobre 1896.

7. COURMONT. « Séro-diag. de la fièvre typhoïde ». *Soc. de Biologie*, 25 juillet 1896.

8. DUPAQUIER. « Séro-diag. of typhoid-fever ». *New Orléans méd. surgical Journal*, septembre 1896.

9. THOELLEN ET MILLES. « Quelques nouvelles applications de la méthode du séro-diagnostic de Widal ». *Clinique Belge*, 3 septembre 1896.

10. BREUER. « Zur Widal, schen Sero-diagnostik des Abdominaltyphus ». *Berliner Klin. Wochens.* 25 et 30 novembre 1896.

ment la spécificité. La présence de la réaction agglutinante dans le sérum permet en effet de reconnaître l'existence de typhoïdettes, de certaines fièvres typhoïdes anormales telles que le pneumo-typhus, la fièvre typhoïde des vieillards, la fièvre typhoïde à début apyrétique et de différencier ces états morbides de la granulie, de la grippe à forme gastro-intestinale, de l'embarras gastrique fébrile et de l'endocardite infectieuse.

La technique du séro-diagnostic, réaction d'infection et non d'immunité, l'existence de ce phénomène dans les différentes humeurs de l'organisme, envahi par l'infection typhique, les nombreux services rendus par la séro-réaction sont des faits trop connus, trop classiques à l'heure actuelle pour insister davantage. Cela nous entraînerait d'ailleurs en dehors du cadre de notre sujet.

La spécificité de la réaction de Widal ne fut pas longtemps reconnue sans conteste et, ces derniers temps principalement, elle a été l'objet d'un certain nombre de travaux critiques parus surtout en Allemagne; c'est ainsi que plusieurs observateurs décrivent, en dehors de toute fièvre typhoïde concomitante ou antérieure, l'agglutination du bacille d'Éberth par le sérum d'individus atteints d'ictère d'origines variées. L'on conçoit immédiatement la portée immense de ces faits, s'ils sont reconnus exacts. Puisque le pouvoir agglutinatif n'est pas le seul apanage du sérum infecté par l'Éberth il faut rejeter de la clinique une méthode passible de telles reproches, entachée de telles erreurs;

il faut dans tous les cas n'accepter qu'avec réserve les résultats obtenus. Quelle peut donc être la cause de ce phénomène ? La bile possède-t-elle un pouvoir agglutinatif vis-à-vis des bacilles et du bacille d'Éberth en particulier ? Sinon, que peut-il y avoir de vrai dans les recherches précitées ? Enfin par quels procédés et sur quelles expériences se basent les différents auteurs pour soutenir la non spécificité de la séro-réaction ? C'est pour répondre à ces différentes questions que, sur les conseils de notre maître M. le professeur Gilbert et avec l'aide de son interne, M. Lippmann, nous avons repris, sur des bases expérimentales rigoureuses, l'étude de la réaction agglutinante dans le sérum des ictériques.

Notre travail comprend trois chapitres :

Dans un premier chapitre, nous relatons tous les travaux parus en France et à l'Étranger, sur la question de la séro-réaction dans l'ictère.

Le deuxième est consacré à l'exposé de notre technique et de nos travaux personnels ainsi que de ceux de MM. Gilbert et Lippmann que nous avons mis largement à contribution.

Dans un dernier chapitre, enfin, nous comparerons tous les résultats obtenus, nous en montrerons les contradictions évidentes et nous essaierons d'en donner une explication scientifique et raisonnée. Après quoi, nous pourrions poser les conclusions de cette étude.

Mais, nous ne saurions commencer ce travail sans satisfaire au devoir, d'ailleurs agréable, de remercier

tous ceux qui ont contribué à notre instruction médicale. Nous n'oublierons pas avec quelle bienveillance nos Maîtres de l'École de Poitiers ont guidé nos premiers pas dans les études médicales, nous les remercions et en particulier M. le D^r CHRÉTIEN dont nous avons su apprécier la valeur de l'enseignement clinique et la bienveillance qu'il a montrée à notre égard l'année pendant laquelle nous avons été son interne ; et M. le D^r MALAPERT pour l'intérêt qu'il n'a cessé de nous montrer jusqu'à ce jour.

Nous adressons également nos remerciements à nos maîtres de Paris.

A M. le professeur LANNELONGUE qui nous a enseigné la chirurgie des enfants.

A MM. les D^{rs} BAR et BRINDEAU pour leur précieux enseignement de l'art obstétrical.

M. le D^r LIPPMANN, ancien interne des hôpitaux, a bien voulu nous guider dans nos travaux ; qu'il reçoive ici l'hommage de notre gratitude.

Nous sommes très sensible à l'honneur que nous a fait notre maître, M. le professeur GILBERT, en nous chargeant de ce travail et en acceptant la présidence de cette thèse : nous lui en exprimons notre plus vive reconnaissance.

CHAPITRE I

Histoire de la réaction agglutinante dans l'ictère.

Dans la séance de la Société médicale des hôpitaux du 26 juin 1896, M. WIDAL ne décrit pas seulement son nouveau et précieux moyen de diagnostic de la fièvre typhoïde, il montre aussi la spécificité de cette méthode en prouvant, par ses recherches, que l'agglutination ne se produit pas avec le sérum de malades atteints d'affections autres que la dothiéntérie.

Nous ne voulons pas exposer ici la communication détaillée de M. WIDAL, mais nous ferons remarquer, car cela nous intéresse au point de vue de notre étude, que cet auteur dit n'avoir pas obtenu l'agglutination avec le sérum d'un individu atteint d'ictère catarrhal.

Quatre mois plus tard, M. CATRIN (1) rapporte qu'il a eu également un résultat négatif dans un cas d'ictère par catarrhe des voies biliaires.

1. CATRIN, *Soc. méd. des hôpitaux*, 16 oct. 1896.

La même année, en Allemagne, BREUER (1) publie un article dans lequel il déclare avoir recherché la réaction dans le sérum de cinq ictériques et avoir eu quatre fois un résultat positif ; néanmoins, il s'empresse d'ajouter que dans ces quatre cas, il existait une fièvre typhoïde antérieure. La persistance de la réaction agglutinante dans le sérum d'individus guéris depuis longtemps de la dothiéntérie nous oblige à considérer ces quatre résultats comme dus à l'existence d'une fièvre typhoïde antécédente.

D'autre part, en 1896 également, M. WEINBERG (2) étudiant le pouvoir agglutinatif des diverses humeurs de l'organisme, envahies par l'infection typhique, ne peut obtenir la séro-réaction avec la bile ; de même MM. ACHARD et BENSUADE (3). Seuls MM. WIDAL et SICARD (4) trouvent, une fois sur deux cas examinés, une réaction positive dans ce même liquide et il n'est point sans intérêt pour nous de remarquer que la substance agglutinante qui existe d'une façon constante dans la plupart des humeurs de l'organisme, envahi par l'infec-

1. BREUER. « Zur Widalschen Sero-diagnostik des Abdominaltyphus ». *Berliner Klinische Wochens.*, 25 et 30 novembre 1896.

2. WEINBERG. « Quelques faits de séro-diagnostic dans la fièvre typhoïde ». *Presse méd.* 1896, p. 682.

3. ACHARD et BENSUADE. *Archives de médéc. expérimentale et d'anat. path.*, 1896, p. 759.

4. WIDAL et SICARD. « Recherches sur la nature de la subst. agglutinante et sa fixation sur les albuminoïdes du sang et des humeurs des typhiques. » *Acad. de médecine*, 29 septembre 1896.

tion typhique, ne se trouve que rarement dans la bile. D'ailleurs, exprimons-nous de dire que la bile normale, en dehors de toute infection éberthienne, est totalement dénuée de pouvoir agglutinatif. Le fait déjà souvent signalé a été repris par nous avec la collaboration de M. le Dr Lippmann. En ajoutant à des cultures d'Eberth du sérum additionné de proportions progressivement croissantes de bile, jamais nous n'avons pu constater le moindre amas dans les cultures ni sur lames.

Or, en 1897, GRUNBAUM (1) étudiant l'action agglutinante du sérum typhique et de sérum de personnes bien portantes ou atteintes d'affections autres que la dothiéntérie, obtient une réaction positive, en peu de temps et au taux de 1/50 dans plusieurs cas d'ictère d'origines variées (cirrhose hépatique, ictère catarrhal, carcinome du foie). Nous verrons plus loin que la technique employée par Grunbaum diffère complètement du procédé décrit par M. Widal.

Ce n'est que beaucoup plus tard, en 1901, que KÖHLER (2) fait paraître une étude critique du phénomène de l'agglutination. Dans un long article, l'auteur montre les difficultés, ou plutôt les causes d'erreur du séro-diagnostic, tenant à la virulence, à la mobilité, à l'âge et au degré de dilution des cultures. Employant

1. GRUNBAUM, « Ueber den Gebrauch der agglutinierenden Wirkung von menschlichen Serum für die Diagnose des Abdominaltyphus ». *Münchener medec. Woch.*, 30 mars 1897.

2. KÖHLER, « Zur Kritik des agglutinations phenomens. » *Centralblatt für Bacter und. Parasit*, 1901.

des dilutions à 1 50 de cultures datant de seize à vingt heures et considérant comme positifs les cas où il existe des amas composés de trois à quatre bacilles, il voit l'agglutination se produire avec le sérum des ictériques. Ces faits le conduisent alors à produire chez le chien un ictère par la ligature du canal cholédoque et à étudier le pouvoir agglutinatif du sérum de cet animal. Il résulte de ses expériences que la puissance agglutinative du sérum du chien, peu intense à l'état normal, est augmentée par la ligature du cholédoque. Ce phénomène, dit l'auteur, doit tenir au passage de la bile dans le sang, puisqu'après l'abouchement de la vésicule biliaire à l'intestin, l'agglutination disparaît complètement. Enfin, Köhler ajoute que l'injection d'acide taurocholique favorisant l'action agglutinante, le degré du pouvoir agglutinatif est produit par la teneur du sang en acides biliaires.

La même année ZUPNIK (1) s'appuyant sur les expériences précédentes reprend l'étude de la réaction de « Gruber-Widal » et emploie, à cet effet, des dilutions au 1 40 faites avec des cultures en bouillon âgées de douze heures au moins et de vingt heures au plus. Dans huit cas d'ictère, suite de cholélithiase (2 cas), de maladie de Weil (4 cas), d'angiocholite suppurée (1 cas), de carcinome hépatique (1 cas), il observe à plusieurs reprises une agglutination plus ou moins intense, au

1. ZUPNIK. « Erfahrungen über die gruber-Widal'sche Reaktion und Autoagglutination bei Typhus abdominalis ». *Zeitschrift für Heilkunden*, 1901.

bout de deux heures, due à son avis au passage dans le sang des éléments constitutifs de la bile.

En 1902, ECKARDT (1) cite, d'une part, deux cas de maladie de Weil dans lesquels le sérum agglutinait le bacille typhique à des dilutions de 1 10, 1 50, 1 100, 1 1000, et au bout d'un temps variant d'un quart d'heure à deux heures ; d'autre part, huit cas d'ictère (cholélithiase, catarrhe des voies biliaires, carcinome hépatique), dans lesquels l'agglutination se produisait au bout de deux heures avec une dilution à 1 100. Néanmoins, il fait remarquer que la bile coulant d'une fistule biliaire chez un malade opéré de lithiase, n'avait aucune action sur le bacille d'Eberth.

Plus récemment, en 1903, MEGELE (2), publie l'observation suivante d'un malade atteint d'un abcès du foie dont le sérum présentait la réaction agglutinante : il s'agit d'un homme admis à l'hôpital le 8 mars 1902 pour un rhumatisme articulaire aigu avec température de 38°4. Après quinze jours de traitement, pendant lesquels la température oscille entre 38° et 39°5, les manifestations articulaires se dissipent complètement, mais la température présente toujours des exacerbations vespérales atteignant 39°6 et 40°2 avec rémissions matutinales allant à 38° environ. Comme cette hyperthermie ne se laisse pas influencer par les préparations salicylées et que l'intelligence du malade paraît quelque

1. ECKARDT. « Widal'sche Serumeaktion bei Weil'scher Krankheit. » *Münchener medic. Wochens.*, 8 juillet 1902.

2. MEGELE. « Widal'sche Serumeaktion bei Leberabszess. » *Münch. medic. Wochens.*, 17 avril 1903.

peu obscurcie, on s'arrête à l'hypothèse d'une fièvre typhoïde, d'autant plus qu'il existe, en ce moment, à l'hôpital, un convalescent de dothiéntérie. Le 27 mars on procède alors à l'épreuve de Widal avec des dilutions à 1/40 et à 1/100 d'une culture en bouillon de douze heures. On obtient un résultat complètement négatif.

Le 30 mars, le thermomètre marque au matin 38°, à midi 38°5, au soir 39°2. Nouvelle séro-réaction, nouveau résultat négatif. Aucune douleur dans l'abdomen, même à la palpation profonde. Rate non augmentée de volume.

Le 3 avril, agglutination très nette à 1/100. On porte le diagnostic de fièvre typhoïde malgré l'absence de symptômes.

Le 15 avril, la température atteint 38°3, le matin, 39 à midi, et le soir 38°8. L'agglutination n'est pas aussi nette que le 3 avril.

Huit jours après, nouvelle épreuve, mais on obtient un résultat négatif. A cette époque la marche de la température indique la formation d'une collection purulente dont le siège ne peut cependant être localisé, le malade n'accusant aucune douleur.

Quelques jours avant la mort, (elle se produit le 3 juin) apparaît un ictère qui attire l'attention du côté du foie; en même temps se déclarent un érysipèle et une otite suppurée à droite.

A l'autopsie, on trouve un volumineux abcès du foie contenant du pus floconneux, et de nombreux petits abcès sur les deux reins. Les ganglions mésentériques

sont tuméfiés. La muqueuse de l'intestin ne présente aucune lésion susceptible de faire soupçonner l'existence d'une fièvre typhoïde. L'ensemencement du pus de l'abcès et du suc des ganglions mésentériques donne une culture pure de staphylocoque doré.

Sans nier les affections du foie à bacille d'Eberth, Megele, en l'absence de ce microbe, s'appuyant sur les résultats antérieurs de Grunbaum et d'Eckardt, explique l'agglutination par le passage de la bile dans le sang.

Quelques mois plus tard, LANGSTEIN et MERWEIN (1) rapportent l'observation suivante d'une angiocholite consécutive à la lithiase biliaire, compliquée de lésions de l'appareil respiratoire, dans laquelle la séro-réaction fut positive :

Une jeune femme de 32 ans, entre à la Clinique le 30 juillet 1902. Elle n'a jamais été malade sérieusement. Elle a fait trois avortements, le dernier il y a trois semaines. Depuis quelques temps, la malade a une sensation de pesanteur dans la région épigastrique, principalement après les repas. Aucune colique. Pas de vomissement. Le 26 juillet, elle se réveille avec des douleurs occupant la région des reins et celle de l'estomac. Les conjonctives prennent une teinte jaune qui s'étend bientôt à tout le corps. Dans la nuit du 29 au 30 juillet, selles d'abord dures, puis peu consistantes et blanches.

Le 30 juillet, l'ictère s'accroît, la langue est blanche, la malade n'a pas d'appétit. Rien aux poumons, ni au cœur. Pouls régulier et mou.

1. LANGSTEIN ET MERWEIN, « Gruber-Widalsche Serumeaktion bei Ikterus. » *Wiener Klin. Wochens.*, 2 juillet 1903.

Le foie paraît hypertrophié légèrement.

La rate n'est pas augmentée de volume. L'abdomen n'est pas sensible, à part une zone d'hyperesthésie entourant le corps à la façon d'une ceinture. Température à midi 39°, le soir 38°.

Le 1^{er} août, la température du matin atteint 37° 4, celle du soir 38° 8. Rien aux poumons qui puisse expliquer la fièvre. De temps à autre, la malade accuse des douleurs vives partant de la région hépatique pour s'irradier vers l'épaule droite.

Le 2 août. — Le thermomètre marque au matin 38°, le soir 40° 4. Examen gynécologique négatif. Cinq selles peu colorées dont quatre liquides. Intelligence libre.

Le 4 août. — La température atteint 40° 2. Souffle systolique très net à la pointe du cœur. Rien aux poumons. Trois selles non colorées. Agglutination en partie et immédiate du bacille typhique à 1/10, 1/20, 1/50 ; agglutination très nette après deux heures et aux mêmes taux, agglutination partielle à 1/100 au bout de deux heures.

Le 5 août. — La température du matin est de 40° 3, celle du soir 40° 2 ; à droite et à gauche, en arrière, râles sibilants et ronflants dans toute la hauteur des poumons. Matité splénique appréciable.

Le 9 août. — La température oscille entre 39° et 40° malgré les bains froids. Dilatation du cœur droit. Râles humides fins aux deux bases. Le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal. Ictère stationnaire. Matières non colorées. Intelligence libre.

Le 10 août. — Trois selles, molles, non colorées.

Le 11 août. — Agglutination partielle à 1/10, 1/20, après deux heures ; entièrement nulle au bout de douze heures à 1/50 et à 1/100. Température du matin 39° 3, le soir 40°. Dans la

matinée, la malade accuse une sensation de tension dans l'abdomen, lequel est examiné dans l'après-midi. Il est globuleux, la percussion donne un son tympanique. Les matités hépatique et splénique paraissent diminuées. Pas d'épanchement appréciable. Aucune douleur à la pression. Langue humide. Expectoration muco-purulente, peu abondante et ne renfermant pas de bacilles. Pas de roséole, on met une vessie de glace sur l'abdomen et on donne des bains.

Le 13 août. — Râles humides fins à l'expiration. Souffle dans toute la hauteur du poumon gauche, surtout intense à la base. Cœur faible. Bains et caféine.

Les jours suivants, aucun changement. La température est peu influencée par les bains. Le foie est hypertrophié, il déborde d'une largeur de mains le rebord costal. Ictère stationnaire. Matières peu décolorées.

Le 18 août. — Douleur pendant la respiration dans la région du foie. Pas de frottement. Le retentissement de la voix est presque aboli en arrière et à gauche.

Le 20 août. — A gauche, en arrière, à la région moyenne du poumon, respiration bronchique avec râles sonores à l'inspiration. A droite, aucun changement. Une ponction exploratrice faite dans le huitième espace intercostal ramène un liquide légèrement trouble et de couleur jaune. Le malade est transféré dans une clinique chirurgicale.

Le 26 août. — La matité abdominale augmente.

Le bord inférieur du foie est épaissi.

Le 30 août. — Laparotomie ; on trouve des adhérences récentes de la vésicule et de la surface du foie avec l'épiploon et le péritoine pariétal. Aucun calcul dans la vésicule. Le canal cholédoque est très distendu ; deux incisions sur ce canal don-

nent issue à plusieurs calculs, on établit une fistule biliaire. La température tombe à la normale immédiatement après l'opération. Bonnes suites opératoires.

Le 25 septembre. — Les matières sont encore en partie décolorées.

Le 7 octobre. — Elles sont graisseuses et ne contiennent presque plus de substances colorantes de la bile.

Le 12 octobre. — La bile ne coule plus à l'extérieur. Les matières ont une couleur normale.

Le 17 octobre. — Le malade s'alimente bien. Diminution des symptômes respiratoires.

Le 1^{er} novembre. — Le malade sort de l'hôpital, porteur d'une fistule biliaire. Trois semaines après l'opération, on fait l'épreuve de la séro-réaction avec la bile provenant de la fistule ; résultat négatif. A ce moment le patient présente un ictère modéré. Pas de fièvre. Matières claires, non exemptes de bile cependant.

Le 17 avril 1903. — Le malade revient se faire examiner. Il se sent très bien et vaque à ses occupations. Il y a quatorze jours, le malade a eu dans la région épigastrique, des douleurs qui durèrent une semaine et survinrent par crises. Il s'est alité pendant deux jours. A chaque crise est apparu un léger ictère.

A propos de cette observation, Langstein et Merwein rappellent trois autres cas d'ictère dans lesquels ils recherchèrent l'agglutination. Dans l'un, il s'agit d'un malade présentant un ictère intense avec une température de 40°. Les matières ne sont pas entièrement décolorées, on porte le diagnostic d'ictère fébrile. La séro-réaction est complètement négative à 1/10 au bout de douze heures. Un autre cas concerne une femme atteinte

d'un cancer métastatique du foie avec ictère très accentué. Les matières sont claires mais non acholiques. L'épreuve de Widal donne un résultat négatif de même que dans un troisième cas relatif à un ictère catarrhal avec selles légèrement colorées par la bile.

Considérant les résultats de la séro-réaction dans leur première observation, Langstein et Merwein font remarquer que la marche de l'agglutination a été sensiblement parallèle à l'intensité de l'ictère. Tant que la bile coulait, même en petite quantité dans l'intestin, le pouvoir agglutinatif n'existait pas ; au contraire, la séro-réaction n'était positive qu'au moment où il y avait rétention absolue de la bile. Ils apportaient donc, disaient-ils, la confirmation des expériences de Köhler. Mais d'après eux, le passage de la bile dans le sang n'est pas l'unique facteur de l'agglutination ; la présence dans l'urine de peptones et de tyrosine indiquant un trouble dans le fonctionnement du foie, pourrait entrer aussi en ligne de compte dans la production de l'agglutination.

La même année, JOACHIM (1) relate deux autres cas d'ictère dans lesquels il fit l'épreuve du séro-diagnostic. Dans l'un il s'agit d'une femme de 40 ans, sans antécédent typhique, qui entre à l'hôpital le 23 janvier pour des douleurs violentes ayant débuté il y a huit jours et occupant les régions stomacale et épigastrique. En même temps, est apparu un ictère généralisé, avec

1. JOACHIM. — « Zur Frage der Gruber-Widalschen Reaktion bei Ikterus ». *Wiener Klinische Wochens*, 27 août 1903.

perte d'appétit, constipation et température variant entre 38° et 39° 8. Le 5 février, elle accouche à sept mois d'un fille vivante. Le 6 février, pas de température. Le 9 février, la fièvre réapparaît et monte jusqu'à 40°, L'ictère subsiste, mais les matières ne sont pas décolorées. Elle meurt le 10 février. L'autopsie, pratiquée le lendemain, permet de reconnaître l'existence d'une angiocholite purulente, de nombreux abcès du foie, de lésions de péricholécystite chronique, d'une endométrite purulente et d'une thrombose de la veine-porte. Le sang, retiré le 28 janvier par ponction veineuse, donne une réaction positive très nette à 1 10, 1 20 et 1 40 après deux heures à 1 60 et après deux heures l'agglutination est partielle ; à 1 80, après quinze heures, elle est complètement nulle.

Le second cas concerne un malade de 58 ans, entré le 26 janvier 1903, souffrant depuis quelques temps de douleurs dans la région épigastrique. Quatorze jours avant son entrée, apparaît un ictère généralisé durant jusqu'à la mort qui a lieu le 28 janvier. L'autopsie pratiquée le lendemain révèle un cancer du cholédoque et de l'ampoule de Vater avec dilatation des voies biliaires et de la vésicule. Le sang, retiré seize heures après la mort, donne dans l'épreuve de Widal un résultat négatif au bout de deux heures aux taux de 1 10, 1 20, 1 40, 1 60, 1 80 ; seule une dilution à 1 10 agglutine faiblement après quinze heures d'attente.

De ces observations Joachim conclut à l'action agglutinante du sérum des ictériques vis-à-vis le bacille typhique.

Les résultats de Grunbaune, Zupnik, Kohler, Eckardt, Megeb, Langstein et Merwein, Joachim, tendent, on le voit, à affirmer la non spécificité du séro-diagnostic de Widal, puisque, d'après eux, le phénomène de l'agglutination se produit d'une façon évidente avec le sérum des malades atteints d'ictère. A côté de ces travaux, nous relevons toute une série de recherches donnant des résultats complètement opposés et formellement contradictoires.

Au début de l'année 1903, DADDI (1) recherchant le pouvoir agglutinatif du sérum de huit malades atteints d'ictère par rétention indiscutable (cancer de la tête, du pancréas, lithiasse biliaire, ictère catarrhal, etc..) dit n'avoir pu obtenir de résultats positifs avec des dilutions à 1/20 et à 1/30.

Quelques temps après, CANTANI (2), ayant fait une étude approfondie du pouvoir agglutinatif de la bile sur diverses bactéries, conclut que ce liquide n'exerce aucune influence sur le bacille typhique en particulier. Après avoir composé des dilutions à 1/10 avec des cultures en bouillon datant de vingt heures et avec de la bile fraîche et claire de divers animaux (chien, cobaye, bœuf, lapin) il n'obtint jamais l'agglutination même après vingt-quatre heures d'attente. Seule, dit-il, une bile, riche en mucine, peut agglutiner aux taux faibles de 1/10 et 1/25.

1. DADDI, *Rivista critica di clinica medica* 1903, n° 7, p. 101.

2. CANTANI, « Ueber die agglutinerende Eigenschaft der Galle », *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde*, 22 avril 1903.

Mais KÖNIGSTEIN (1) surtout apporte un démenti formel aux résultats de Grunbaum, Zupnik, Kœhler, etc.,. Cet auteur, dans un article fort documenté, oppose toute une série de résultats cliniques et expérimentaux démontrant la non existence de la réaction agglutinante dans le sérum des ictériques.

Après avoir cité les expériences de HONL (2) pour lequel la bile n'exerce aucune influence sur le bacille d'Éberth, puisqu'elle n'entrave en rien son développement; après avoir fait remarquer, à son tour, qu'on ne peut tirer de conclusions des résultats non constants de Kœhler, Kœnigstein insiste sur la nécessité d'une bonne méthode dans la recherche de la séro-réaction. Il donne alors la description de sa technique. Il se sert des procédés macroscopique et microscopique. Pour le premier, il emploie des cultures en bouillon datant de six à vingt heures, et, pour le second, des dilutions très étendues « d'eau physiologique » de cultures sur agar, datant également de six à vingt heures. La bile est recueillie, aussitôt après la mort, dans des vésicules stériles de cadavres humains. Le sérum des ictériques est obtenu par centrifugation aseptique du sang provenant de la piqûre d'un doigt. Il opère avec des dilutions à 1/10, 1/50 et au plus à 1/100; il a le soin de faire toujours une préparation de contrôle et ne considère comme positifs que les cas où les bacilles sont

1. KÖNIGSTEIN. « Ueber die agglutinierende Eigenschaft der Galle und des Serums bei Ikterus ». *Wiener. Klin. Wochens.* 27 août 1903.

2. HONL. *Wiener Klin. Rundschau.*, 1898.

agglutinés et immobilisés. Par ce procédé, Kœnigstein obtient les résultats suivants : Sur vingt et un examens de bile provenant de malades morts, soit de broncho-pneumonie, de compression de la trachée, d'artério-sclérose, de « combustion », de pleurésie, de péritonite par perforation, de tuberculose pulmonaire, de sténose pylorique, de granulie, de pneumonie, de néphrite chronique, d'hémorrhagie cérébrale, jamais la réaction n'est nettement positive. Dans deux cas seulement (« combustion » et pleurésie), la bile d'une consistance très dense et riche en mucine, donne une légère agglutination au bout de deux à vingt-quatre heures mais sans que le liquide surnageant ne soit clarifié et sans immobilisation des bacilles isolés. D'un autre côté, ayant examiné le sérum d'individus ictériques à la suite de cancer du foie (2 cas), de cholécystite, de pneumonie, de cirrhose hépatique, de scarlatine maligne, de cirrhose atrophique, de cancer du cholédoque et du pancréas, de cholécystite ulcéreux, de compression du cholédoque ou d'ictère catarrhal, il obtient sept fois une réaction négative. Dans quatre cas, se rapportant aux quatre dernières de ces affections, il voit l'agglutination se produire, d'une façon partielle, au taux faible de 1/10 et jamais au taux de 1/50. Reprenant en outre les expériences de Kœhler avec l'acide taurocholique, il a toujours des résultats négatifs contrairement à cet auteur. Kœnigstein conclut alors de ses recherches d'une part, que la bile n'exerce aucune influence sur le bacille d'Éberth; d'autre part, que le sérum sanguin des ictériques se comporte vis-

à-vis de la séro-réaction comme le sérum d'individus sains ou atteints d'affections autres que la fièvre typhoïde. Et il ajoute qu'étant donnée notre ignorance de l'étiologie des ictères infectieux, il est impossible de donner une interprétation des résultats positifs obtenus par quelques auteurs avec le sérum de personnes atteintes de maladie de Weil.

Tout récemment, enfin, dans la séance de la Société de Biologie du 19 décembre 1903, MM. GILBERT et LIPPMANN rapportent qu'ayant examiné le sérum de trente malades ictériques, ils n'ont obtenu que deux fois un résultat positif, en dehors de toute dothiéntérie antécédente, et ils s'empressent d'ajouter que dans ces deux cas, il s'agissait d'une affection de nature éberthienne.

CHAPITRE II

Description de notre technique. Exposé des résultats.

De l'aperçu historique qui précède ressort un contraste frappant entre les résultats de la séro-réaction dans les maladies ietérigènes. Nous nous trouvons en présence de deux affirmations contradictoires. Alors que certains déclarent avoir rencontré souvent une agglutination très nette et semblent démontrer en cela la non spécificité du séro-diagnostic dans la fièvre typhoïde ; d'autres, au contraire disent n'avoir jamais obtenu la réaction ou ne l'avoir observée que d'une façon très inconstante. Il nous fallait chercher la raison de cette éclatante opposition. Notre premier souci fut d'employer une méthode toujours identique à elle-même et établie sur des bases rigoureuses. A cet effet, d'une part, nous nous sommes adressé au procédé microscopique extemporané de M. Widal (1),

1. WIDAL. — « Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde ». *Soc. méd. des hôpitaux*, 26 juin 1896.

d'autre part, employant le procédé de cholémimétrie récemment décrit par MM. Gilbert, Herscher et Posternack (1) nous avons évalué pour chaque cas la quantité de bilirubine contenue dans le sérum, ce qui nous a permis de fixer, avec une précision inconnue jusqu'alors, le degré d'ictère présenté par chaque malade.

Pour éviter une des causes d'erreur les plus importantes, nous voulons parler de la formation des pseudo-amas qui existent parfois spontanément dans les vieilles cultures de bacilles typhiques, nous avons employé des cultures en bouillon très jeunes datant de 16 à 20 heures d'étuve au maximum. C'est d'ailleurs un avantage car, avec une culture en activité, la réaction s'opère beaucoup plus rapidement, au bout d'un quart d'heure à une heure. Malgré cette précaution nous n'avons point oublié de faire toujours, au préalable, un examen microscopique d'essai de nos cultures. Celles-ci furent faites avec un bacille connu, éprouvé, se laissant facilement agglutiner au bout de dix minutes par du sérum de convalescents de la fièvre typhoïde.

Notre sérum provient de malades atteints d'ictère à des degrés différents et de causes les plus variées. Il est obtenu de la façon suivante : ayant lavé antiseptiquement la pulpe d'un doigt, nous le piquons avec la pointe d'une lancette stérilisée et nous recueillons par massage le sang dans un tube en verre aseptique.

1. GILBERT, HERSCHER, ET POSTERNACK. — « Sur un procédé de dosage de la bilirubine dans le sérum sanguin ». *Soc. de Biol.* 12 décembre 1903.

Après avoir bouché le tube, nous attendons la séparation du sérum et du caillot.

Rejetant les dilutions à 1 10, pour éviter l'agglutination qui se forme parfois à ce taux faible dans le sérum de l'homme normal, nous nous sommes servis de dilutions initiales à 1 25: or, comme il ne suffit pas de constater la propriété agglutinante du sérum vis-à-vis le bacille d'Éberth, pour conclure à une réaction positive, nous avons, pour chaque cas positif, évalué l'intensité du pouvoir agglutinatif, c'est-à-dire la quantité maxima de culture agglutinée par une goutte de sérum. Dans cette recherche, nous n'avons pas dépassé le taux de 1 500.

Afin d'avoir des gouttes de mêmes dimensions, nos dilutions furent faites, dans des verres de montre stérilisés, avec des pipettes de même calibre, préalablement passées dans la flamme d'un bec Bunsen. Chaque dilution, que nous avons eu soin de bien mélanger, fut examinée successivement au bout d'un temps variant de dix minutes à une heure au plus. Jamais nous n'avons dépassé trois heures d'attente, et à plus forte raison, n'avons-nous jamais attendu les quinze à vingt heures des auteurs allemands.

Nos préparations microscopiques furent montées sur des lamelles aseptiques; nous avons eu le soin, pour éviter la diffusion rapide de la goutte, de tracer sur la lamelle un petit rectangle avec un fil de platine aseptique trempé dans de la vaseline, petit artifice que nous a indiqué M. Lippmann. Nous avons ensuite placé avec précaution la lamelle couvre-objet.

Nous n'avons considéré comme aucunement significatifs les petits amas de trois à quatre bacilles perdus au milieu d'un grand nombre de microbes mobiles. Nous n'avons admis comme positifs que les cas dans lesquels les bacilles étaient complètement immobiles et dans lesquels il existait des « amas nombreux, confluents, parsemant tous les points du champ microscopique à la façon des îlots d'un archipel (1). »

Enfin, ce qui est de la plus haute importance, nous avons recherché avec soin et insistance dans les anamnestiques des malades l'existence non seulement de fièvre typhoïde antérieure, mais encore de typhoïdette, de fièvre muqueuse.

Telle est la technique employée par MM. Gilbert et Lippmann dans l'étude de la séro-réaction chez les ictériques. C'est également celle que nous avons suivie.

Nous remercions ces auteurs d'avoir bien voulu nous communiquer en détail les résultats de leurs expériences et nous permettre de les exposer ici.

Leurs recherches ont porté sur le sérum de trente malades cholémiques à des degrés différents et dont l'ictère relevait de causes les plus variées. Sur une série de huit malades, au teint bilieux, présentant une cholémie familiale avec ou sans insuffisance hépatique dont le degré variait de 1/13300 à 1/30000, ils ont obtenu huit fois une réaction négative (obs. II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX). Sur cinq malades atteints de

1. WIDAL, *loco citato*.

lithiase biliaire (obs. I, X, XI, XII, XIII) avec un degré de cholémie variable (1 11400 à 1 30000) ils ont eu quatre résultats négatifs. Dans un cas seulement (obs. XI) ils ont vu l'agglutination se produire au bout d'une demi-heure aux taux de 1 15, 1 25, 1 75. Or, si nous nous reportons à cette observation, nous trouvons la cause de l'agglutination dans l'existence d'une fièvre typhoïde antérieure. Avec le sérum de trois malades (obs. XIV, XV, XVI) atteints d'ictère chronique avec un degré de cholémie variant de 1 1900 à 1 3600, trois résultats négatifs. Dans quatre cas de cirrhose biliaire avec cholémie variable, de 1 6700 à 1 20000, (obs. XVII, XVIII, XIX, XX) le sérum n'exerça son action agglutinante qu'une seule fois aux taux de 1 15, 1 25, 1 60, 1 100 au bout de deux heures trois quarts (obs. XVIII). Dans ce cas il s'agissait d'une cirrhose biliaire *post* typhique et, là encore, l'agglutination reconnaît pour cause l'existence d'une dothiéntérie antécédente. La séro-réaction fut négative dans un cas de cirrhose paludéenne avec teint bilieux et degré de cholémie égal à 1 40000 (obs. XXI); de même que dans un cas de cirrhose graisseuse d'origine alcoolique et tuberculeuse avec un ictère de moyenne intensité (degré de cholémie 1 3075, obs. XXII). Chez deux malades, atteints d'ictère catarrhal, dont les degrés de cholémie égalaient 1 1900 et 1 975 (obs. XXIII et XXIV), l'agglutination se produisit dans un seul cas, en quelques minutes, avec des dilutions à 1 15, 1 30, 1 100, 1 500, (obs. XXIV). Mais nous devons ajouter que l'évolution de cet ictère et les circonstances dans lesquelles il est

apparu, en ont fait soupçonner à MM. Gilbert et Lippmann la nature éberthienne. Ce fait d'un haut intérêt pathogénique, nous le rapportons *in extenso* plus loin. Dans quatre cas d'ictère consécutif à un cancer du foie ou du pancréas avec degré de cholémie variant de 1 975 à 1 20000 (obs. XXV, XXVI, XXVII, XXVIII) ces mêmes auteurs ont obtenu une seule fois une réaction positive (obs. XXV), au bout d'une demi heure et avec des dilutions à 1 15, 1 25, 1 50, 1 100. Nous verrons plus loin que, dans cette observation, la durée et la marche de l'affection fébrile ont permis d'en affirmer la nature éberthienne et de poser le diagnostic de typhoïdette. Enfin, chez deux malades, atteints l'un de syphilis hépatique (degré de cholémie 1 6700, (obs. XXIX), l'autre de kyste hydatique du foie avec fistulisation (degré de cholémie 1 6700, obs. XXX), l'épreuve de Widal fut complètement négative.

En résumé, sur trente examens, MM. Gilbert et Lippmann n'ont obtenu que quatre fois un résultat positif. Et de ces quatre cas, nous en retrancherons deux, se rapportant aux observations XI et XVIII, puisque les malades avaient contracté la fièvre typhoïde antérieurement à leur affection ictérique. Loin de diminuer la spécificité du séro-diagnostic, ces deux cas ne font que prouver, une fois de plus, la persistance de la réaction agglutinante dans le sérum d'individus guéris depuis longtemps de la dothiéntérie.

Il ne reste donc que deux observations dans lesquelles l'agglutination se produisit d'une façon indiscutable, malgré la non existence d'une fièvre typhoïde anté-

rieure. Mais dans l'observation XXV, il s'agit d'un homme de 50 ans, atteint de carcinome hépatique, sans teinte jaune des conjonctives et des muqueuses, présentant une cholémie très peu marquée, 1 20000, mais, point très important, ayant eu pendant longtemps un état saburrhal très accentué des voies digestives avec température vespérale de 38 5. La marche et la durée de l'affection fébrile ont permis d'en soupçonner la nature éberthienne.

L'observation XXIV présente un intérêt beaucoup plus grand, car elle montre l'origine éberthienne possible de certaines affections banales telles que l'ictère catarrhal. (Voir page 47).

Nos recherches personnelles ont été faites avec le sérum de trois malades ictériques (suite d'ictère catarrhal, de cancer du foie, de cirrhose biliaire) présentant un degré de cholémie variant de 1 1600 à 1 3600 ; dans aucun des cas nous n'avons vu se produire l'agglutination (observ. XXXI, XXXII, XXXIII). Nos résultats concordent par conséquent avec ceux déjà obtenus par MM. GILBERT et LIPPMANN.

CHAPITRE III

Étude comparative et critique des observations.

Interprétation des résultats.

Si nous comparons entre eux tous les résultats obtenus dans la recherche de la réaction de Widal au cours des maladies ictérigènes, nous voyons que les différents expérimentateurs sont loin d'être d'accord. Ils se divisent en deux groupes diamétralement opposés.

Les uns, avec Grunbaum, Kœhler, Zupnik, Eckardt, Megele, Langstein, et Merwein, Joachim, affirment que le passage de la bile dans le sang, ou l'injection d'acide taurocholique déterminent dans le sérum la formation d'un pouvoir agglutinant, indéniable, vis-à-vis le bacille d'Éberth. Pour eux, donc, le phénomène de l'agglutination se produit tout aussi bien avec le sérum des ictériques qu'avec celui des typhiques et la réaction du séro-diagnostic n'est, par suite, liée en aucune façon à l'existence d'une infection typhique.

Les autres, plus nombreux, MM. Widal et Sicard,

Catrin, Weinberg, Achard et Bensaude, Gilbert et Lippmann, en France ; Breuer, Daddi, Cantani, Koenigstein, à l'Étranger, admettent, au contraire, que la bile n'exerce aucune influence sur le bacille typhique, que la réaction agglutinante ne se rencontre que très rarement dans l'ictère et que les cas où elle existe ne font que révéler la nature éberthienne de l'affection ictéri-gène.

Comment arriver à interpréter ces divers résultats ? En étudiant d'un peu près les techniques employées nous avons cru trouver la source de certaines de ces contradictions dans la défectuosité de l'expérimentation.

Grunbaum, en effet emploie une méthode bien différente du procédé décrit par M. Widal. D'une part, il fait séjourner ses préparations à la température de la chambre pendant un temps variant d'une demi-heure à une heure ; d'autre part, il examine une gouttelette d'un mélange à parties égales des dilutions suivantes : une solution de sérum au 1/16 faite dans du bouillon pur, une dilution dans un centimètre cube de bouillon de la valeur d'une anse de platine de cultures sur *agar*. En outre, alors que M. Widal n'admet comme significatifs que les cas où les bacilles sont complètement immobilisés, agglutinés et groupés en amas « à la façon des îlots d'un archipel », Grunbaum considère comme positifs les examens où il existe des amas uniquement composés de trois à quatre bacilles. C'est là une cause d'erreur très importante ; ce qui fait, en effet, la spécificité de l'agglutination, ce n'est pas seulement la pro-

priété agglutinante du sérum mais surtout le degré auquel elle existe.

Kœhler également ne sut point éviter cette même faute de technique d'où la contradiction de ses résultats avec ceux obtenus plus tard par Kœnigstein, en particulier dans leurs expériences avec l'acide taurocholique.

Les observations de Zupnik et d'Eckardt sont également passibles de cette objection, ces expérimentateurs s'étant appuyés dans leurs recherches sur les travaux de Kœhler.

Quant au cas publié par Megele, il est éminemment sujet à la critique. Rien ne prouve, en effet, que le malade dont il s'agit n'était pas atteint d'une affection éberthienne, cet auteur n'ayant pas fait l'ensemencement du sang de la rate. On nous objectera, il est vrai, que l'autopsie a permis de constater l'absence des lésions intestinales spécifiques de la dothiéntérie, mais nous opposerons à notre tour qu'il existe des cas, rares il faut bien le dire, de fièvre typhoïde sans ulcérations intestinales (1).

Les résultats non constants de Langstein et Merwein et de Joachim, pas plus que le taux de l'agglutination qu'ils ont obtenue et le temps au bout duquel ils l'ont vue se produire ne permettent de tirer de leurs observations des lois strictement formelles.

Enfin nous ferons remarquer que, parmi ces auteurs, Eckardt, Langstein et Merwein n'ont pu obtenir la

1. BRYANT, *British medical journal* 1899.

réaction de Widal avec la bile coulant d'une fistule biliaire, ce qui montre bien que ce liquide est dénué de tout pouvoir agglutinant.

En réalité, nous voyons que les techniques de Grunbaum, de Kœhler, de Zupnik, d'Eckardt, de Megele, de Langstein et Merwein et de Joachim ne sont pas à l'abri de toute critique. Or, pour qui sait toute l'importance d'un procédé en matière de laboratoire et les erreurs incommensurables que peut amener la moindre faute opératoire, le moindre écart, si petit soit-il, on ne nous taxera pas d'exagération, si nous considérons comme peu probants les résultats ainsi obtenus.

Certes, nous ne nions pas la possibilité de l'existence de la séro-réaction dans le sérum des ictériques, puisque dans les deux cas observés par MM Gilbert et Lippmann (observ. XXIV et XXV) elle a été des plus évidentes, mais nous pensons que le degré de cholémie présenté par le sérum est absolument étranger à la production de ce phénomène. Toute autre est l'interprétation que nous en donnons.

Il existe, en effet, comme l'a fait remarquer depuis longtemps MM. Lemoine, Catrin, et Widal, un certain nombre d'états morbides désignés sous le nom d'embarras gastrique qui sont le plus souvent des dothiéntéries légères, ce que M. Catrin appelle des typhoïdettes. C'est, soit dit en passant, dans ces cas que le séro-diagnostic est d'une incontestable utilité. Nous ne voulons pas dire par là que les malades ictériques dont le sérum présente la réaction de Widal soient atteints de typhoïdettes ou l'aient été antérieurement, nous

pouvons l'admettre pour certains malades (observ. XXV). Mais nous voulons montrer que dans les cas d'ictère à séro-réaction positive, la cause de l'agglutination réside bien plus fréquemment dans la localisation primitive du bacille d'Éberth sur les voies biliaires. Or, nous connaissons bien actuellement l'existence des infections biliaires à bacille typhique en dehors d'une fièvre typhoïde antérieure ou concomitante.

Il est démontré depuis longtemps que ce microbe malgré ses allures habituelles de bacille spécifique peut donner naissance à des affections diverses, et entre autres, à des infections des voies biliaires. Nous rappellerons à ce sujet les thèses de Hagenmüller (1), de Dupré (2), de Dominici (3), de Dauriac (4), de Fournier (5), sur la fréquence des localisations du bacille typhique sur l'appareil biliaire au cours ou à la suite de la dothiéntérie ; nous rapporterons également que MM. Gilbert et Dominici (6) ont obtenu une angiocholite et une cholécystite typhiques expérimentales par injection de cultures de bacille d'Éberth dans le canal cho-

1. HAGENMULLER, « De la cholécystite dans la fièvre typhoïde », (*Thèse Paris*, 1876).

2. DUPRÉ, « Les infections biliaires », (*Thèse Paris* 1891).

3. DOMINICI, « Angiocholites et cholécystites suppurées », (*Thèse Paris* 1896).

4. DAURIAC, « Des infections biliaires dans la fièvre typhoïde », (*Thèse Paris* 1899).

5. FOURNIER, « Origine microbienne de la lithiase biliaire », (*Thèse Paris* 1896).

6. GILBERT ET DOMINICI, « Angiocholite et cholécystite typhiques expérimentales », *Soc. Biologie* 13 décembre 1893.

lédoque du lapin. La bile n'est donc point antiseptique pour l'agent microbien de la fièvre typhoïde ; elle lui fournit, au contraire, un excellent milieu de culture. Mais cette fréquence des affections biliaires post-typhiques ne présente qu'un bien faible intérêt au point de vue de notre étude ; il est beaucoup plus important de savoir si le bacille d'Éberth est capable de circonscrire son action pathogène sur les voies biliaires sans produire les lésions intestinales qui lui sont habituelles. A cette question, nous répondrons de suite par l'affirmative. Guarnieri (1) publie, en effet, en 1892, la première observation d'angiocholite à bacille typhique sans déterminations intestinales.

Il s'agit d'une femme de 60 ans, ayant souffert antérieurement d'accidents palustres, qui, en 1891, ressent des douleurs au niveau de la vésicule biliaire. Bientôt apparaît un ictère avec pigments biliaires dans l'urine. La vésicule forme une tumeur grosse comme une orange déplaçable latéralement et diminuant de volume par la pression. Pendant la vie, l'ensemencement d'un peu de sang recueilli par piqûre de la veine médiane donne une culture de bacille d'Eberth. A l'autopsie, on trouve la vésicule énorme ; le canal cholédoque, coudé à angle aigu à 2 centimètres de son embouchure, offre une sténose en avant de laquelle les voies biliaires sont dilatées. Les ensemencements faits avec le sang du foie et de la rate démontrent l'existence du bacille typhique.

1. GUARNIERI « *Rivista generale Italia di critica medica*, 1892.

L'on peut nous objecter, il est vrai, que dans cette observation la bile n'a pas étéensemencée de même que le contenu intestinal. C'est une omission regrettable, mais nous demeurons persuadé que si l'on avait recherché le bacille d'Éberth et dans la bile et dans le contenu intestinal, on l'y aurait sûrement mis en évidence. Néanmoins, nous tenons à démontrer l'existence indéniable de la localisation primitive de ce bacille sur les voies biliaires en rapportant les résumés des observations suivantes :

En 1894, M. Longuet (1) publie dans la *Gazette des hôpitaux* un cas d'angiocholite à bacille d'Éberth sans fièvre typhoïde :

Dum., 28 ans, entre le 21 août 1894 à l'hôpital Laënnec. A son entrée, cet homme présente un état typhoïde avec stupeur abattement et délire. L'intelligence est obscurcie, on ne peut obtenir du malade aucune réponse précise. Langue fuligineuse. Pharynx sec, luisant. Aucun vomissement. Douleurs vagues dans l'abdomen, sans localisation. Constipation manifeste. La rate n'est ni volumineuse, ni sensible à la pression. Aux poumons, légers râles fins aux deux bases. Pas de toux, ni d'expectoration. Rien au cœur. Le pouls bat à 95. Température 40°2. La céphalalgie est très vive. Urines normales. En présence de l'état de prostration dans lequel est plongé le malade, on porte le diagnostic de fièvre typhoïde.

Le lendemain, même état, mais sensibilité à la pression dans

1. LONGUET, « Angiocholite à bacille d'Éberth sans fièvre typhoïde. Lithiase latente : cholécystostomie. » *Gazette des hôpitaux*, 1894.

l'hypocondre droit. La région de la vésicule biliaire est particulièrement douloureuse, mais ne présente pas de tuméfaction. Trois ponctions exploratrices, faites dans cette région, restent infructueuses. Une quatrième donne issue à une très faible quantité de liquide purulent. On pense à un abcès du foie et le malade est transféré dans un service de chirurgie. Après ouverture de l'abdomen, trois ponctions, pratiquées en plein tissu hépatique, ne donnent aucun résultat. Trois autres faites vers la vésicule ramènent un pus crémeux. L'incision du cholécyste donne un flot de pus bien lié, légèrement verdâtre, avec grumeaux. La vésicule biliaire est suturée à la peau ; son ouverture donne issue à trois calculs.

Le lendemain de l'opération, chute de la température à la normale. État satisfaisant. Le malade affirme alors n'avoir jamais eu la fièvre typhoïde et ne connaît personne l'ayant eue dans son entourage. Jamais d'ictère.

Au cours de l'opération, on recueille du pus de la vésicule biliaire. Après avoirensemencé ce pus et l'avoir soumis à toutes les réactions bactériologiques, l'auteur put affirmer qu'il s'agissait du bacille d'Eberth.

En 1901, MM Bezançon et Philibert (1) rapportent également une observation de cholécystite à bacille d'Eberth sans fièvre typhoïde révélée par la séro-réaction.

1. BEZANÇON ET PHILIBERT — « Cholécystite à bacille d'Eberth sans fièvre typhoïde, révélée par la séro-réaction ». *Soc. méd. hôpitaux*, 1901.

Une femme de 28 ans présente, au cours d'un état infectieux indéterminé, les symptômes d'une cholécystite catarrhale, traduite par des douleurs vives au niveau de la vésicule et par une tuméfaction considérable de celle-ci. La courbe thermique est celle d'une fièvre typhoïde dans laquelle manquerait la période d'état de la maladie. Il n'y a ni céphalée, ni douleur iliaque, ni diarrhée, ni tuméfaction de la rate, ni taches rosées. A aucun moment, la malade n'a présenté le facies typhique. L'affection évolue en quelques jours vers la guérison sans qu'il y ait ictère ni passage de pigments biliaires dans les urines. La défervescence est seulement précédée d'une débâcle bilieuse considérable qui donne aux selles l'aspect purée de pois ; les urines présentent la diazo-réaction d'Erlich ; le sérum agglutine le bacille d'Éberth à 1/600 ; la bénignité de l'affection rend inutile toute intervention chirurgicale.

La même année, M. Legendre (1) rapproche l'observation suivante de celle des auteurs précédents ;

Une jeune fille de 19 ans, chlorotique depuis 4 ans, souffrant presque continuellement à partir de cette époque de maux d'estomac et de douleurs de tête, entre à l'hôpital Tenon le 1^{er} octobre. Depuis huit jours elle a une augmentation de sa céphalée habituelle. Elle s'est alitée par suite d'une faiblesse croissante. Le jour de son entrée, la fièvre est à 38°2 et, pendant huit jours, la température suit une marche ascendante progressive jusqu'à 40°. Pendant six jours, elle oscille entre

1. LEGENDRE. « Cholécystite à bacille d'Éberth sans fièvre typhoïde ». *Soc. méd. hôpitaux*, 1901.

39° et 40°, pour redescendre progressivement jusqu'au-dessous de 37°, en l'espace de sept jours. Elle a donc un cycle fébrile de 22 jours, tout à fait classique comme courbe de fièvre typhoïde.

Mais pendant cette période, la malade ne présente aucun des autres symptômes classiques; la langue reste nette et rose; pas d'épistaxis, pas de diarrhée, pas de ballonnement du ventre, pas d'hypertrophie splénique; ni bronchite, ni taches rosées. Par deux fois, la réaction de Widal est négative, les 9° et 20° jours.

Comme au sommet légèrement submat, la respiration est affaiblie et l'expiration un peu prolongée, on craint une insidieuse évolution granulique, hypothèse rapidement abandonnée.

Le traitement consiste en bains tièdes, et la malade sort guérie à la fin d'octobre. Le diagnostic porté avait été celui de fièvre chez une chlorotique.

Le quinze octobre, elle revient avec une température de 40°. Elle a des maux de tête et elle vomit. La langue est un peu sèche, mais non saburrale. Soif vive, anorexie. La rate n'est pas appréciable. Pas de phénomènes intestinaux. On croit trouver un matin une tache rosée sur la région lombaire et une autre dans la fosse sous-épineuse droite, mais toutes deux sont à peine visibles et discutables. En réalité, le tableau clinique est aussi flou que la première fois.

On reprend les bains tièdes et la température s'abaisse progressivement à 39° jusqu'au 18. Ce jour-là, la malade se plaint pour la première fois de douleurs vagues dans l'hypocondre droit, douleurs qui augmentent par la pression de la région de la vésicule biliaire. On pense à une cholécystite.

A partir de ce moment, la température suit une marche ascendante jusqu'au 29 novembre jour, auquel l'examen du sérum décèle une réaction agglutinante positive pour une culture de bacille d'Éberth. La séro-réaction recherchée de nouveau le 30 novembre est des plus évidentes (agglutination à 1/1000).

Il s'agit bien, dit l'auteur, d'une infection éberthienne, malgré l'absence à peu près complète des symptômes de dothiéntérie. La persistance de la douleur au niveau de la vésicule biliaire confirme le diagnostic de cholécystite.

D'autre part, nous emprunterons à la thèse récente de M. Lippmann (1) l'observation suivante :

Mme X., 48 ans, entre à l'hôpital de la Salpêtrière, service de M. Segond.

N'a pas eu la fièvre typhoïde. Présenta en 1869, un ictère prolongé, à l'occasion d'une grossesse gémellaire terminée avant terme (6^e mois). Cet ictère persiste pendant onze mois, s'accompagnant de fièvre, de prostration marquée et d'anorexie. En même temps, apparaissent des hémorrhagies, surtout nasales, de la diarrhée ; la malade se trouve alors en proie à une sombre mélancolie. Sept autres grossesses depuis.

Deux mois avant son entrée à l'hôpital, surviennent des vomissements, avec tympanisme et douleurs abdominales. Cette crise cède à des applications glacées. L'on constate, dès ce moment, l'existence d'une tumeur dans la région hépatique.

Depuis, sans présenter de crises aiguës, la malade éprouve

1. LIPPMANN. « Le microbisme biliaire normal et pathologique. » *Thèse de Paris*, 6 avril 1904.

une perpétuelle sensation douloureuse dans l'hypôcondre droit. Il n'existe aucune trace d'ictère.

La palpation réveille la douleur en un point fixe et localisée au siège de la vésicule biliaire. Malgré une paroi abdominale surchargée de graisse, l'on arrive à percevoir une masse mobile, du volume d'un gros abricot.

L'opération faite le 18 juin montre une vésicule libre d'adhérence, de coloration rouge-violacé, à parois épaissies notablement et contenant un liquide clair, transparent et incolore.

Deux gros calculs arrondis, du volume d'une cerise, occupent le premier l'entrée du canal cystique, le second une logette spéciale creusée dans la paroi vésiculaire.

L'ensemencement du liquide kystique a donné une culture de bacille d'Éberth.

Ainsi est démontrée l'existence de l'infection des voies biliaires par le bacille typhique en dehors d'une dothiéntérie antérieure ou concomitante. Par suite, la possibilité d'un ictère catarrhal d'origine éberthienne ne peut être mise en doute. Il reste à savoir maintenant par quel mécanisme se fait cette infection.

Le séjour prolongé d'un individu dans un milieu où la fièvre dothiéntérique est endémique permet au bacille d'Éberth de se fixer dans l'intestin et d'y vivre à l'état latent, ainsi que l'a montré M. Chantemesse qui a trouvé ce microbe dans les selles d'individus sains. Celui-ci, favorisé par des conditions spéciales, prédisposantes : stagnation de la bile ou ralentissement de son cours et par sa mobilité excessive, emprunte la voie d'infection la plus simple, c'est-à-dire la voie ascendante, franchit le sphincter d'Oddi et remonte le cou-

rant jusque dans le canal cystique, la vésicule biliaire et le canal hépatique. Arrivé dans les voies d'excrétion de la bile, milieu qui n'entrave pas son développement (Gilbert et Dominici) le bacille typhique peut comme dans l'intestin vivre à l'état latent et rester silencieux ou produire à un moment donné des lésions catarrhales, ulcéreuses ou purulentes, susceptibles à leur tour de donner naissance à toute la série des ictères depuis l'ictère catarrhal jusqu'à l'ictère grave. C'est dans ces cas seulement de lésions des voies biliaires à bacille d'Éberth, accompagnées d'ictère, que l'on observera l'agglutination du bacille typhique par le sérum d'individus atteints de maladies ictérigènes.

Enfin, en dehors de toute angiocholite, angiocholécystite typhique, le bacille d'Éberth peut manifester sa présence dans les voies biliaires par des accidents bien plus banals en apparence. Pour une part en effet, l'on comprend actuellement encore sous le nom d'ictère catarrhal tout un lot d'états morbides d'origine incertaine et mal définie, et nous avons vu apparaître tout dernièrement la théorie très séduisante de l'ictère catarrhal éberthien. Nous ne pouvons mieux faire que d'exposer dès maintenant l'observation de MM. Gilbert et Lippmann (1), ainsi que les intéressantes déductions pathogéniques qu'en tirent ces auteurs.

I. — Mme Z..., âgée de vingt et un ans, entre le 11 novembre 1903, salle Gubler, lit n° 4.

Rien à noter dans les antécédents héréditaires. La malade

1. GILBERT ET LIPPMANN. « De l'ictère catarrhal d'origine éberthienne. » *Société de Biologie*, 30 janvier 1904.

qui, de tout temps, présentait un teint jaunet, offre, entre autres stigmates de cholémie familiale, des migraines fréquentes et des crises de gastrite hyperpeptique.

Arrivée à Paris depuis un an seulement, cette jeune femme, jusqu'alors bien portante, est prise vers le 10 octobre de céphalalgie violente, de bourdonnements d'oreille, d'éblouissements avec courbature généralisée et insomnie ; en même temps apparaissent des vomissements continus et des selles diarrhéiformes qui, en quelques jours, font place à une constipation opiniâtre. En dépit de ces divers symptômes, la malade continue à se livrer à ses occupations journalières. Trois ou quatre jours plus tard, les règles étant survenues, l'état général s'aggrave notablement. La constipation, vainement combattue par l'ingestion répétée de purgatifs, cède le 31 octobre, et dès lors s'établit une diarrhée abondante ; l'appétit est totalement supprimé ; quelques frissons répétés au cours de la journée, une faiblesse de plus en plus prononcée obligent la malade à s'aliter. Enfin, le 2 novembre, se montre insidieusement un ictère dont les progrès croissants décident de son entrée à l'hôpital.

A cette date (11 novembre) la coloration des téguments est remarquablement intense ; la face, le tronc, les membres offrent une teinte jaune orangée très marquée ; la muqueuse de la bouche et des lèvres, les conjonctives sont jaunes ; les selles sont entièrement décolorées, les urines extrêmement foncées. Le foie n'est pas augmenté de volume, mais la rate, volumineuse, offre un développement surtout thoracique et nettement appréciable à la percussion.

Les autres appareils sont normaux. La température, de 37°9 à l'arrivée dans le service, tombe à 37 degrés le lendemain pour ne plus désormais dépasser 37°3.

Les quelques jours qui suivent sont marqués par une exagération manifeste des symptômes nerveux préexistants, la céphalée et l'insomnie, et par l'apparition de nouveaux phénomènes tels qu'une grande agitation avec sueurs profuses, délire et hallucinations. Cet état reste dès lors sensiblement stationnaire, les selles fréquentes et diarrhéiques sont toujours blanches, les urines rares (500-800 grammes) et hautes en couleur.

Le 15 novembre, l'agitation et le délire cessent, la céphalée diminue d'intensité en même temps qu'une véritable crise porte le taux des urines à 1.500, puis à 2.000 grammes et que, pour la première fois, l'on constate l'existence de traces d'urobiline dans les matières fécales. A dater de cette époque, l'état général s'améliore de jour en jour, les fonctions digestives se rétablissent normales, les selles se recolorent, les urines abondantes s'éclaircissent et bientôt la teinte jaune des téguments diminue lentement et graduellement d'intensité.

« En résumé, l'affection dans son ensemble présente trois périodes nettement distinctes ; une première période que l'on peut appeler préictérique, d'une durée de trois semaines environ et caractérisée par l'importance et l'intensité des troubles digestifs ; une deuxième période de trois semaines également, marquée par l'entrée en scène de l'ictère et de phénomènes nerveux aigus ; enfin, précédée d'une véritable crise urinaire, une troisième période de convalescence. »

II. — La recherche de la réaction agglutinante fut pratiquée pour la première fois le 12 novembre, deux jours après l'entrée de la malade à l'hôpital.

La séro-réaction s'affirma nettement positive en quelques minutes et à des taux de dilution fort élevés (1/500). Le 28 novembre, quelques jours après la crise urinaire, la réaction fut trouvée très notablement diminuée ; c'est à peine si, dans une dilution au centième, et après une demi-heure d'attente, nous arrivâmes à constater quelques amas microbiens. Enfin, en pleine convalescence, le 13 décembre, l'agglutination fit totalement défaut, du moins dans toute dilution supérieure à 1/10.

Ainsi, cette dernière suivit pas à pas la marche progressivement décroissante de la maladie, présentant avec elle un parallélisme presque parfait.

III. — « En présence du tableau clinique que nous avons rapporté dans les quelques lignes ci-dessus, le diagnostic d'ictère catarrhal s'imposait. Était-il possible, de par la symptomatologie, de voir plus loin et de chercher à pénétrer la signification de cet ictère. A la vérité, les seules ressources de la clinique permettaient d'en soupçonner tout au moins la nature. Certains détails, tels que la récente arrivée à Paris de la malade originaire de la campagne, la longueur de la période préictérique, l'intensité des phénomènes qui la marquèrent, devaient mettre sur la voie. Mais la clinique ne pouvait que soulever l'hypothèse sans la résoudre. Il fallait l'appui de l'agglutination microbienne, ainsi que les variations remarquables subies par cette réaction, réaction d'infection, on le sait, et non d'immunité, pour affirmer l'origine éberthienne de l'infection biliaire.

L'on est actuellement fixé sur la nature de certains

états morbides, désignés autrefois sous le nom d'embarras gastriques et qui, pour la plupart, sont autant de dothiéntéries légères. Nul doute qu'en multipliant les examens dans les cas d'ictère dit catarrhal dont la cause intime échappe encore si fréquemment, l'on arrive à classer un certain nombre de cas ressortissant à cette affection dans le cadre déjà si chargé des infections biliaires d'origine éberthienne.»

En résumé, nous nous trouvons en présence d'une part d'une technique défectueuse; d'autre part, de tout un groupe d'affections ictérogènes d'origine éberthienne possible. Aussi croyons-nous qu'il ne faut pas accorder créance pleine et entière aux travaux précités dans leurs conclusions tendant à infirmer la spécificité de la réaction agglutinante. Rien ne prouve que, repris avec la technique de Widal, un certain nombre de résultats n'aient été trouvés tout différents. Rien ne prouve également que certaines des observations publiées ne s'appliquent précisément à ces affections ictériques d'origine éberthienne. (Angiocholite. Angiocholécystite. Ictère catarrhal).

OBSERVATIONS

Observation I

(due à l'obligeance de MM. GILBERT et LIPPMANN).

Angiocholite, lithiase biliaire, cholémie familiale.

Degré de cholémie 1/15000. Séro-réaction négative.

M..., âgé de 36 ans, exerçant la profession de caissier, entre le 24 octobre 1903, salle Lasègue, lit n° 30.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES ET COLLATÉRAUX. — Père vivant, âgé de 72 ans, souffre de l'estomac depuis l'âge de 18 ans. Deux fois par an, ce dernier est pris de crises gastriques durant de quinze jours à trois semaines pendant lesquelles il vomit de la bile et des aliments, mais jamais de sang. Fait plusieurs saisons à Vichy sans grande amélioration. N'a jamais ressenti de douleurs dans le côté droit.

Mère bien portante ; n'a jamais été malade. Six frères dont trois sont chétifs ; notre malade fait partie de ces trois.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Fièvre scarlatine à 13 ans. Végétations adénoïdes. Pas d'épistaxis de croissance. Aucune affection stomacale. Pas de prurit, pas de signe d'éthylisme. Première

attaque de rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 25 ans ; depuis, le malade a présenté quinze attaques nouvelles. Pas de fièvre typhoïde antécédente.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — Il y a 4 ans le malade est pris brusquement, dans la journée, de violentes douleurs dans l'hypocondre droit qu'il attribue à un coup reçu à ce niveau. Cependant un médecin consulté fait le diagnostic de coliques hépatiques confirmées par une légère jaunisse qui apparaît le lendemain. Dans une période de quatre années, ces coliques se répètent une vingtaine de fois. Il y a un an, éclate une crise d'appendicite. Le 1^{er} août, le malade va à Vichy mais ne ressent aucune amélioration. Pendant son séjour, il a des hémorroïdes qui saignent durant 12 jours.

Il y a trois semaines, apparaît une hématomatose abondante : le malade évalue à trois litres la quantité de sang rejetée. C'est alors que son médecin s'aperçoit de l'hypertrophie du foie et de la rate, accompagnée de météorisme abdominal. Le 24 octobre le malade entre à l'hôpital Broussais.

L'examen pratiqué le jour même de l'entrée montre qu'on est en présence d'un homme de constitution moyenne. Le visage est jaune terreux. La barbe et les cheveux sont noirs. Le tronc et l'abdomen sont jaunâtres. Sur la région hépatique, il existe des traces de pointes de feu. La région de la vésicule biliaire est douloureuse, de même que la fosse iliaque droite et en particulier le point de Mac Burney. On note de l'œdème des membres inférieurs et l'existence de varices superficielles légères, surtout marquées autour des malléoles.

Tube digestif. — La langue est blanche et sèche. Malgré son abondante hématomatose, le malade continue à jouir d'un fort appétit, mais il ne ressent point de douleurs stomacales et ne

vomit pas. La diarrhée alterne avec la constipation. Pas de circulation collatérale sur l'abdomen. L'ascite qui existait il y a quelques jours semble actuellement avoir disparu.

Le foie a une consistance souple, il est douloureux ; la matité s'étend du quatrième espace intercostal à trois travers de doigt au dessous du rebord des fausses-côtes. La palpation est rendue difficile par le météorisme.

La rate hypertrophiée déborde à peine les côtes de deux travers de doigt ; elle a un développement surtout thoracique. Sa matité atteint 20 centimètres dans le sens vertical. Sa consistance est ferme ; elle est très perceptible à la palpation.

Appareil urinaire. — Les mictions sont fréquentes ; le malade se lève la nuit quatre ou cinq fois. Il a de la polyurie, les urines atteignent 3 litres par jour, leur couleur est normale ; il n'existe ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires, mais on y trouve des traces d'indican et de l'urobiline en notable quantité.

Appareil circulatoire. — Le pouls est tendu, régulier ; il bat à 85. Les bruits du cœur sont bien frappés ; pas de souffle.

Appareil respiratoire. — Le malade tousse un peu, il a quelquefois de l'oppression due à un peu d'emphysème.

Système nerveux. — Sensibilité normale. Le soir, le malade a du prurit ; il porte d'ailleurs des lésions de grattage. Les réflexes sont exagérés aux membres inférieurs.

Température 36° 3 et 37°.

Sérum. — Degré de cholémie 1/15000.

Séro-réaction négative.

Observation II

(due à l'obligeance de MM. GILBERT ET LIPPMANN).

Madame A..., 63 ans, malade de la ville. Cholémie familiale avec insuffisance hépatique. Teint bilieux.

Pas de fièvre typhoïde antécédente.

Degré de cholémie 1/24600.

Séro-réaction négative.

Observation III

(due à l'obligeance de MM. GILBERT ET LIPPMANN).

N... malade de la ville. Cholémie familiale.

Teint bilieux. Pas de fièvre typhoïde antécédente.

Degré de cholémie 1/15000.

Séro-réaction négative.

Observation IV

(due à l'obligeance de MM. GILBERT ET LIPPMANN).

P..., malade de la ville. Cholémie familiale avec insuffisance hépatique. Teint bilieux. Pas de fièvre typhoïde antécédente.

Degré de cholémie indosable.

Séro-réaction négative.

Observation V

(due à l'obligeance de MM. GILBERT ET LIPPMANN).

L..., malade de la ville. Cholémie familiale avec des symptômes de mélancolie. Teint bilieux. Pas de fièvre typhoïde antécédente.

Degré de cholémie $1/20000$.

Séro-réaction négative.

Observation VI

(due à l'obligeance de MM. GILBERT ET LIPPMANN).

B..., malade de la ville. Teint bilieux. Cholémie familiale. Pas de fièvre typhoïde antécédente.

Degré de cholémie $1/30000$.

Séro-réaction négative.

Observation VII

(due à l'obligeance de MM. GILBERT ET LIPPMANN).

Mme T..., malade de la ville. Teint bilieux, Cholémie familiale. Pas de fièvre typhoïde antécédente.

Degré de cholémie $1/13300$.

Séro-réaction négative.

Observation VIII

(due à l'obligeance de MM. GILBERT ET LIPPMANN).

M..., malade de la ville. Teint bilieux. Cholémie familiale avec neurasthénie. Cas de fièvre typhoïde antécédente.

Degré de cholémie 1/16500.

Séro-réaction négative.

Observation IX

(due à l'obligeance de MM. GILBERT ET LIPPMANN).

Mme C..., malade de la ville. Teint bilieux. Cholémie familiale. Jaunisse à la naissance. Ictère spasmodique à 10 ans. Pas de fièvre typhoïde antécédente.

Degré de cholémie 1/20000.

Séro-réaction négative.

Observation X.

(due à l'obligeance de MM. GILBERT ET LIPPMANN).

Mme L..., malade de la ville. Teint bilieux. Lithiase biliaire. Cholémie familiale. Pas de fièvre typhoïde antécédente.

Degré de cholémie 1/18900.

Séro-réaction négative.

Observation XI

(due à l'obligeance de MM. GILBERT et LIPPMANN).

C... malade de la ville. Cholémie familiale. Teint bilieux.

Lithiasé biliaire. Appendicite antérieure.

Fièvre typhoïde en 1898.

Degré de cholémie 1/24600.

Séro-réaction *positive* à 1/15, 1/25, 1/75 au bout d'une demi-heure.

Observation XII

(due à l'obligeance de MM. GILBERT et LIPPMANN).

Mme F..., malade de la ville. Teint bilieux.

Lithiasé biliaire. Pas de fièvre typhoïde antécédente.

Degré de cholémie 1/30000.

Séro-réaction négative.

Observation XIII

(due à l'obligeance de MM. GILBERT et LIPPMANN).

L... salle Lallier n° 16 (service de M. Hartmann). Lithiasé biliaire.

Cholécystostomie. Teint bilieux. Pas de fièvre typhoïde antécédente.

Degré de cholémie 1/114000.

Séro-réaction négative.

Observation XIV

(due à l'obligeance de MM. GILBERT et LIPPMANN).

Ictère chronique. Degré de cholémie 1/3600.

Séro-réaction négative.

G... âgé de 27 ans, instituteur entre le 27 octobre 1903, salle Lasègue, lit n° 33.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES. — Père mort à 58 ans de congestion cérébrale ; avait le teint mat. Il se maria deux fois ; sa première femme dont il eut deux enfants est morte de tuberculose pulmonaire ; de ces deux enfants l'un est tuberculeux et l'autre bien portant. De sa deuxième femme, morte de cancer du sein, il n'eut qu'un enfant : notre malade. Celui-ci est marié depuis quatre ans ; sa femme est bien portante ; il n'a jamais eu d'enfants.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Rougeole et douleurs abdominales dans sa jeunesse. A huit ans, diarrhée avec augmentation de volume du ventre qui dura trois mois. Un médecin consulté fait le diagnostic de péritonite tuberculeuse. Jusqu'à 22 ans, le malade a une santé parfaite. Pas d'épistaxis de croissance. Aucun stigmatisme d'éthylisme. Aucun antécédent spécifique. Pas de fièvre typhoïde antérieure.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — A la fin de son service militaire, le malade a des troubles intestinaux, caractérisés par de la diarrhée, entrecoupée de quelques crises de constipation. A ce moment son appétit diminue, et c'est à cette époque que le malade fait remonter le début de son affection. Deux mois après sa libération apparaît une jaunisse pour la première fois. La

teinte ictérique, très peu marquée sur les téguments, est surtout localisée aux conjonctives ; les matières fécales sont décolorées ; peu à peu cet ictère diminue, mais ne disparaît jamais complètement et, à chaque été, il subit une recrudescence. Entre temps, apparaissent des troubles gastro-intestinaux et l'appétit diminue sensiblement. Les douleurs consistent dans une sensation de lourdeur que le malade éprouve dans la région de la vésicule biliaire trois à quatre heures après les repas. Elles sont plus intenses par périodes, simulant des coliques hépatiques avec irradiation à l'épaule droite. L'anorexie est surtout marquée pendant les périodes douloureuses. Dans leur intervalle l'appétit reparait. Néanmoins, le malade a beaucoup maigri depuis cinq ans ; à 22 ans, il pèse 71 kilogs ; il n'en pèse maintenant que 56.

Les troubles gastro-intestinaux consistent dans des alternatives de diarrhée et de constipation ; en outre, le malade dit avoir remarqué un peu de mucus dans ses selles.

Il n'a jamais le phénomène de la chair de poule, mais présente du prurit interscapulaire. Pas d'hémorrhagies.

Le malade va quatre fois à Vichy. Les deux premières années, il se sent nettement amélioré. La dernière cure, en 1903, est interrompue au bout du dix-huitième jour par une crise de douleurs violentes, rapportées par un médecin à un spasme pylorique avec dilatation stomacale. C'est alors que le malade vient à Paris et entre à l'hôpital Broussais.

Examen pratiqué le 28 octobre 1903. — Les téguments ont une teinte jaune pâle très nette, surtout marquée à la face. Les conjonctives, le frein de la langue sont jaunes également. Le système pileux est assez bien fourni. Les pectoraux sont très facilement excitables à la percussion.

L'abdomen, un peu douloureux, est rétracté et facile à palper.

Les membres supérieurs et inférieurs sont depuis quelques mois le siège de douleurs, surtout marquées aux genoux.

Appareil digestif. — Les douleurs surviennent, en ce moment, immédiatement après les repas; elles sont très violentes et obligent le malade à prendre la position courbée en deux. Jamais de vomissements, ni d'hématémèses. Il existe de la constipation depuis huit jours, mais la nuit dernière a été marquée d'une crise diarrhéique. Pas d'hémorroïdes. La langue est bonne; le système dentaire est très altéré. L'estomac est un peu augmenté de volume. Anorexie électorale portant sur la viande.

Le foie n'est ni douloureux, ni augmenté de volume.

Appareil circulatoire. — Le pouls est régulier et bat à 92. Les bruits du cœur sont un peu faibles; quelques palpitations.

Appareil respiratoire. — Pas de toux; le malade a craché quelques petits filets de sang. L'auscultation révèle au sommet droit une légère diminution du murmure vésiculaire avec un peu de submatité, surtout marquée en arrière. Pas de craquements.

Urines. — Elles sont claires, facilement émises; ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Système nerveux. — Le malade est un neurasthénique.

La sensibilité est normale. Les réflexes rotuliens sont fortement diminués. Les réflexes cutanés sont normaux.

Le 31 octobre 1903, le malade souffre beaucoup de l'estomac; il a des nausées et ne peut vomir. L'appétit est nul et l'ingestion des aliments cause de la douleur. Le pouls bat à 58. La température est de 36°,4.

Sérum. Degré de cholémie 1/3600.

Séro-réaction négative.

Observation XV

(due à l'obligeance de MM. GILBERT et LIPPMANN).

Henri F..., salle Lorrain, lit n° 28 (service de M. Vaquez).
Angiocholite chronique avec splénomégalie. Ictère chronique.
Teinte jaune de moyenne intensité. Pas de fièvre typhoïde
antécédente.

Degré de cholémie 1/1900.

Séro-réaction négative.

Observation XVI

(due à l'obligeance de MM. GILBERT et LIPPMANN).

Mlle J..., malade de la ville. Ictère chronique. Teint subic-
térique. Pas de fièvre typhoïde antécédente.

Degré de cholémie 1/3600.

Séro-réaction négative.

Observation XVII

(Due à l'obligeance de MM. GILBERT et LIPPMANN).

Mme B... 36 ans ; malade de la ville. Fièvre typhoïde à l'âge
de 30 ans. Cirrhose biliaire post-typhique. Début apparent des
accidents hépatiques il y a un an. Ictère faible.

Degré de cholémie 1/8000.

Séro-réaction négative.

Observation XVIII

(due à l'obligeance de MM. GILBERT et LIPPMANN).

Mme C... malade de la ville. *Fièvre typhoïde il y a 6 ans*
Cirrhose biliaire post-typhique. Ictère faible.

Degré de cholémie 1/5100.

Séro-réaction *positive* à 1/15 1/25, 1/60, 1/100 après deux heures trois quarts.

Observation XIX

(due à l'obligeance de MM. GILBERT et LIPPMANN).

C... malade de la ville. Teint bilieux. Cirrhose biliaire. Pas de fièvre typhoïde antécédente.

Degré de cholémie 1/20000.

Séro réaction négative.

Observation XX

(due à l'obligeance de MM. GILBERT et LIPPMANN).

R... malade de la ville. Teint bilieux. Cirrhose biliaire avec fièvre. Pas de fièvre typhoïde antécédente.

Degré de cholémie 1/6700.

Séro-réaction négative.

Observation XXI

(due à l'obligeance de MM. GILBERT et LIPPMANN).

C..., malade de la ville. Teint bilieux. Paludisme à l'âge de 15 ans. Cirrhose d'origine paludéenne. Pas de fièvre typhoïde antécédente.

Degré de cholémie 1/40000.

Séro-réaction négative.

Observation XXII

(due à l'obligeance de MM. GILBERT et LIPPMANN).

Z..., salle Gubler, lit n° 5. Cirrhose graisseuse d'origine alcoolique et tuberculeuse. Vérification à l'autopsie. Ictère de moyenne intensité. Pas de fièvre typhoïde antécédente.

Degré de cholémie 1/3075.

Séro-réaction négative.

Observation XXIII

(due à l'obligeance de MM. GILBERT et LIPPMANN).

E..., infirmier, salle Lorraine, lit n° 18, (service de M. Vaquez). Ictère catarrhal. Teinte ictérique intense. Pas de fièvre typhoïde antécédente.

Degré de cholémie 1/1900.

Séro-réaction négative.

Observation XXIV

(due à l'obligeance de MM. GILBERT et LIPPMANN).

M^{me}. Z..., salle Gubler, lit n° 4, service de M. le Professeur Gilbert. Ictère catarrhal d'origine éberthienne. Teinte ictérique intense. Pas de fièvre typhoïde antécédente.

Degré de cholémie 1/975.

Séro-réaction *positive*, à 1/15, 1/30, 1/100, 1/500 en quelques minutes. (Voir page 47.)

Observation XXV

(due à l'obligeance de MM. GILBERT et LIPPMANN).

C..., malade de la ville. Teint bilieux. Carcinome hépatique. Alité depuis trois mois ; inappétence, température vespérale de 38°5. Hémorroïdes. Régime lacté depuis deux mois. Pas de teinte jaune des conjonctives et des muqueuses. État saburral très accentué des voies digestives durant depuis un certain temps. Pas de fièvre typhoïde antécédente. Degré de cholémie 1/20000.

Séro-réaction *positive* à 1/15, 1/25, 1/50, 1/100 au bout d'une demi-heure (Voir page 34).

Observation XXVI

(due à l'obligeance de MM. GILBERT ET LIPPMANN).

Cancer du pancréas. Ictère par obstruction.

Degré de cholémie 1/975.

Séro-réaction négative.

La nommée S..., âgée de 61 ans, entre le 22 septembre 1903, salle Gubler, lit n° 13, pour des douleurs abdominales.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES. — Mère vivante, âgée de 80 ans ; a eu des crises de coliques hépatiques il y a 20 ans ; n'a pas le teint jaune.

Père mort de pneumonie. La malade eut une sœur qui est morte de congestion pulmonaire il y a 15 ans.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — A présenté de tout temps de la dyspepsie hyperpeptique. Mariée à 26 ans ; n'a jamais eu d'enfants ; pas de fausses couches. A l'âge de 47 ans, elle a une crise de coliques hépatiques. Aucun signe d'éthylisme. Pas de dothiéntérie antécédente.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — Début des accidents actuels il y a 6 ans par une douleur très vive au creux épigastrique. La douleur est calmée par l'ingestion des aliments, mais elle reparait quelques heures après les repas. Cet état s'accompagne de renvois acides, de pyrosis, de pituites matutinales, de météorisme et de diarrhée.

Le 14 juillet 1902. — Apparaît un ictère qui dure trois mois et est accompagné de gonflement abdominal obligeant la malade à desserrer ses vêtements. A cette époque, la malade dit avoir beaucoup maigri (de 80 livres).

Cet ictère s'atténue peu à peu par intermittences mais ne disparaît cependant pas entièrement.

La malade voit son appétit diminuer sensiblement et éprouve un dégoût très prononcé pour la viande et les matières grasses. Vomissements, sans hémorrhagies.

Il y a un mois, elle entre pour la première fois à l'hôpital Broussais, accusant une douleur diffuse dans la région hépatique. A ce moment, le teint est jaune ; les selles sont décolorées, analogues à du mastic. Prurit généralisé à tout le corps. Après un séjour du 20 au 28 août 1903, elle sort non guérie pour revenir le 22 septembre 1903.

Examen de la malade. — On se trouve en présence d'une femme de 61 ans, très amaigrie. Les téguments présentent une teinte jaune très accentuée de même que les sclérotiques. Le thorax amaigri présente quelques papules érythémateuses dues à des démangeaisons. L'abdomen, augmenté de volume, est le siège d'une circulation collatérale légère. Les membres inférieurs sont envahis par un œdème qui remonte jusqu'aux genoux.

Appareil digestif. — Langue légèrement saburrale.

Pas de vomissements, pas de diarrhée. Selles décolorées, blanchâtres.

Le foie est gros, il déborde les fausses côtes de quatre à cinq travers de doigt ; il est très douloureux.

La rate, accessible à la palpation, déborde, de deux à quatre travers de doigt, le rebord costal. La percussion donne une matité de 8 à 10 c/m.

Appareil respiratoire. — Rien à noter.

Appareil circulatoire — Bradycardie. Pouls lent, il bat à 60 ; il est régulier et égal. Tension artérielle : 14.

Système nerveux. — Migraines fréquentes. Insomnie due aux douleurs hépatiques.

Température : 36°8.

Urines. — Réaction de Gmelin positive. Pas d'albumine ; pas de sucre.

Sérum. — Degré de cholémie 1/975.

Séro-réaction négative.

Observation XXVII

(due à l'obligeance de MM. GILBERT ET LIPPMANN).

X., salle Denonvilliers, n° 34, (service de M. Péyrot). Ictère intense. Cancer du pancréas.

Pas de fièvre typhoïde antécédente.

Degré de la cholémie 1/1290.

Séro réaction négative.

Observation XXVIII

(due à l'obligeance de MM. GILBERT ET LIPPMANN).

L., malade de la ville. Ictère intense.

Cancer du pancréas. Pas de dothiémentérie antécédente.

Degré de cholémie 1/975.

Séro-réaction négative.

Observation XXIX

(due à l'obligeance de MM. GILBERT ET LIPPMANN).

Syphilis hépatique. Dothiémentérie antérieure.

Sub-ictère. Degré de cholémie 1/6700.

Séro-réaction négative.

Mme X., âgée de 36 ans, brocheuse, entre le 6 octobre 1903, salle Gubler, lit n° 1.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES — Père mort à 71 ans. Eut autres fois une paralysie saturnine, mais ne présenta aucun antécédent ni hépatique ni éthylique

Mère morte en couches à 28 ans. Pas d'antécédents hépatiques.

Deux frères et deux sœurs morts en bas âge. La malade eut deux enfants dont un est mort à 18 mois de méningite, le second âgé de 7 ans est bien portant. Fausse couche il y a cinq ans.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Fièvre typhoïde à 6 ans. Épistaxis de croissance. Il y a 6 mois, la malade commence à jaunir et rapporte la cause de son ictère à un coup de poing reçu sur la région hépatique. Cet ictère subit des alternatives d'intensité croissante ou décroissante mais ne disparaît jamais complètement. Les matières fécales ne sont pas décolorées. Aucun trouble gastro-intestinal. Sa jaunisse persistant, la malade entre à Broussais le 6 octobre 1903.

Examen de la malade. — Il s'agit d'une femme de constitution moyenne. Les téguments présentant une teinte jaune à peu près uniformément répartie. Les conjonctives sont légèrement jaunâtres. L'abdomen est globuleux et présente quelques vergetures. Pas de circulation veineuse collatérale.

Appareil digestif. — La langue est humide. L'appétit est bon. Il existe actuellement de la constipation. Pas d'anorexie élective.

Le foie est augmenté de volume. A la palpation on sent une surface marronnée, parcourue de sillons qui divisent l'organe en lobules inégaux, arrondis, de la dimension d'une noix ou d'une noisette. La consistance est dure. Pas de douleur à la pression superficielle ; la palpation profonde et prolongée seule

est douloureuse. Le bord inférieur est mou. Il apparaît sous la 9^e côte gauche, décrit une longue courbe à concavité droite laquelle dépasse de 3 c/m à droite la ligne ombilicale ; puis après avoir présenté une profonde échancrure, ce bord suivant une nouvelle ligne courbe à concavité droite, aboutit à 1 c/m. environ de l'épine iliaque antérieure et supérieure droite. Le bord supérieur correspond au 6^e espace intercostal.

La rate déborde les fausses côtes d'un travers de doigt.

Appareil respiratoire. — Pas de toux, de dyspnée, d'expectoration. A noter seulement de la diminution du murmure vésiculaire en arrière, à la base droite.

Appareil circulatoire. — Pas de palpitations. Le pouls est régulier et bat à 84. Les bruits du cœur sont normaux. Pas de souffle.

Appareil urinaire. — Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, mais renferment de l'urobiline en grande quantité et un peu d'indican.

La malade est soumise au traitement mercuriel le 9 octobre, sous forme d'injections de benzoate de mercure. Le 10 octobre, diarrhée. Le 11 octobre diarrhée. Les 12 et 13 octobre, pas de selles. La diarrhée reprend les 14 et 15 pour cesser le 16. On suspend les piqûres le 20 octobre. Le foie est moins dur et paraît diminué de volume.

Sérum. — Degré de cholémie 1/6700.

Séro-réaction négative.

Observation XXX

(due à l'obligeance de MM. GILBERT ET LIPPMANN).

X..., salle Lasègue, lit n° 16. Kyste hydatique du foie avec fistulisation. Subictère.

Degré de cholémie 1/6700.

Séro-réaction négative.

Observation XXXI (personnelle).

Ictère catarrhal. Degré de cholémie 1/1600.

Séro-réaction négative.

Le nommé V..., âgé de 18 ans, garçon boucher, entre le 5 mars 1904, salle Lasègue, lit n° 11.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES. — Père, âgé de 54 ans ; a eu la jaunisse à 22 ans.

Mère, âgée de 50 ans, n'a jamais été malade ; elle présente un teint mat.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — N'a jamais été malade. Pas d'épistaxis. Pas d'hémorroïdes. Pas de rhumatismes. Aucun signe d'éthylisme.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — Le malade, constipé depuis huit jours, a eu ces temps derniers de la céphalalgie et a perdu l'appétit. Est forcé de s'aliter le mercredi soir 2 mars, mais ne remarque pas alors de changement de coloration du visage. Ce n'est que le jeudi au matin qu'il s'aperçoit qu'il est devenu jaune. Le samedi matin, 5 mars, le malade prend de l'huile de

ricin, ce qui donne lieu à quatre selles et le soir il entre à l'hôpital.

EXAMEN DU MALADE. — C'est un homme de 18 ans, assez bien musclé, au système pileux peu développé, présentant une teinte jaune très marquée. La coloration est surtout intense sur le tronc et les membres inférieurs. Le visage, la face antérieure des avant-bras, la paume des mains et la plante des pieds sont un peu moins colorés. Les conjonctives et les muqueuses offrent également une teinte ictérique.

Le malade présente des éléments acnéiques disséminés sur la région dorsale ; il n'y a pas de prurit, ni de xanthopsie. Le phénomène de la chair de poule est assez accentué et les muscles sont hypercitables à la percussion.

Appareil digestif. — La langue est épaisse, un peu saburrale. La dentition est en bon état. La digestion est normale et le malade n'a jamais eu de troubles digestifs. Les matières conservent une couleur normale et foncée pendant les premiers jours de la maladie ; ce n'est qu'à partir du quatrième jour qu'elles se sont décolorées. A aucun moment, elles n'ont présenté de fétidité.

La percussion du foie montre que celui-ci s'étend de la cinquième côte à un travers de doigt sur la ligne mamillaire. La palpation est rendue difficile par la défense musculaire ; néanmoins, l'organe n'est pas douloureux.

La rate, non douloureuse, a une longueur de 15 c/m. révélée par la percussion. La palpation profonde fait sentir sa pointe.

Appareil respiratoire. — Rien à noter.

Appareil circulatoire. — Pas de souffle au cœur. Le pouls

est lent, régulier, un peu dépressible. Il bat à 60. — La tension est égale à 18 1/2.

Urines. — L'examen des urines montre qu'elles atteignent un volume de 1500 centimètres cubes, qu'elles sont très foncées, qu'il n'existe pas de sucre, mais un peu d'albumine. La réaction de Gmelin est très nette, ainsi que celle de Hay. On note des traces d'indican et de l'urobiline en grande quantité.

Sérum. — Degré de cholémie, 1/1600.

Séro-réaction négative.

Observation XXXII (personnelle).

Cancer du foie. Ictère. Degré de cholémie 1/3600. Séro-réaction négative.

Mme. G., 29 ans, dessinatrice, entre le 7 mars 1904, salle Gubler, lit n° 18.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES. — Parents alcooliques.

ANTÉCÉDENTS COLLATÉRAUX. — Sœur fréquemment malade.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — La malade a le teint mat depuis son enfance. Phénomènes névropathiques pendant le jeune âge et l'adolescence. Depuis l'âge de 6 à 7 ans, elle a des crises d'hystérie. Son caractère est très irritable. Constipation habituelle.

Depuis 7 ans, elle accuse des phénomènes de gastrite hyperpeptique consistant en brûlures à l'épigastre qui surviennent de 3 à 4 heures après les repas. Les douleurs qui s'accompagnent de troubles nerveux sont calmées par l'ingestion des aliments.

Il y a 4 ans, maladie aiguë, non diagnostiquée. Pas de jaunisse.

Il y a 18 mois, les phénomènes nerveux qui accompagnent les symptômes gastriques prennent une telle intensité que la malade entre à Sainte-Anne, où elle fait un séjour de deux mois. Pendant ce temps, elle a une attaque de rhumatisme articulaire aigu qui dure un mois. Après cette attaque, disparition des douleurs stomacales, la malade a bon appétit et elle engraisse. Vers la fin de 1903, perte de l'appétit, dégoût pour les aliments et vomissements incoercibles sans douleurs. Amaigrissement notable.

Il y a six semaines, la malade est prise de douleurs vives dans la région ombilicale avec température de 38°2 et constipation. On pense à l'appendicite, mais étant donné l'état nerveux de la malade, on fait le diagnostic d'ovarie hystérique et on ne pratique point d'opération.

Dans les premiers jours de février, apparaît un ictère avec décoloration des matières. Depuis cette époque, la jaunisse subit des alternatives d'intensité croissante et décroissante.

Il y a douze jours, la malade ressent un point de côté à droite, accompagné de toux et de dyspnée. Un médecin appelé fait le diagnostic de pneumonie. La température ne monte qu'à 38°5. Le 4 mars, disparition totale des symptômes physiques et fonctionnels.

Examen de la malade. — Les téguments présentent une teinte ictérique très accentuée. Les conjonctives sont jaunes. Il existe de l'herpès labial et le facies est très amaigri.

La région épigastrique est saillante et globuleuse.

La percussion et la palpation sont rendues difficiles par les douleurs vives qu'éprouve la malade.

Il existe de l'œdème à la région dorsale, au pied et autour des malléoles. Pas de lésions de grattage, cependant la malade a du

prurit. Les plis de la chemise provoquent sur le corps des sillons ecchymotiques. Les téguments donnent au toucher une sensation de sécheresse et présentent une légère desquamation.

Appareil digestif. — La malade présente du dégoût pour la viande et les matières grasses depuis un mois environ. Ne s'alimente plus depuis cette époque. La constipation est habituelle ; les premiers jours de son entrée à l'hôpital, pas de selles. Le 9 mars, selle légèrement grisâtre. La langue est un peu saburrale.

La rate est douloureuse et présente une matité appréciable. Inaccessible à la palpation.

Le foie est augmenté de volume, il est douloureux. Le bord inférieur, mamelonné, atteint six travers de doigt au-dessous du rebord costal. Le bord supérieur arrive au cinquième espace intercostal.

Appareil circulatoire. — Le pouls est petit, filiforme ; il bat à 120. Tension artérielle égale à 10, tachycardie et embryocardie.

Appareil respiratoire. — Rien à noter.

Urines. — Elles sont rares, 100 à 150 centimètres cubes. Présentent une couleur acajou. La réaction de Gmelin est positive. Pas d'urobiline, pas de sucre, pas d'albumine, un peu d'indican.

Système nerveux. — Asthénie très prononcée.

Réflexe patellaire aboli. Réflexes palpébral, cornéen, pharyngien, normaux.

Température à l'entrée 38°2, le 11 mars 37.

La malade sort le 12 mars et meurt chez elle deux jours après.

Sérum. — Degré de cholémie 1/3600.

Séro-réaction négative.

Observation XXXIII (*personnelle*).

Cirrhose biliaire hypertrophique. Ictère.

Degré de cholémie 1/3350.

Séro-réaction négative.

M .., âgé de 46 ans, ferblantier, entre le 15 mars 1904, salle Lasègue, lit n° 17.

Rien à noter dans les antécédents héréditaires.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Fièvre muqueuse (?) à l'âge de 21 ans; à 41 ans, congestion pulmonaire ayant duré un mois. Son foie augmentant de volume, le malade entre à Lariboisière où il fait deux séjours en 1902. On porte le diagnostic de kyste hydatique du foie. Le malade boit du lait depuis cinq ans.

Au mois de mai 1903, il est pris pour la première fois de coliques hépatiques ayant duré quatre jours et accompagnées d'ictère peu intense avec prurit. Les douleurs s'irradient dans tout le ventre et vers les reins. Pas de vomissements. Les matières sont toujours peu colorées, à cause du régime lacté. Depuis quelques temps, le malade a maigri et récemment il a été obligé d'interrompre son travail. Il vient consulter à Broussais le 12 mars et entre, le 15, salle Lasègue.

Examen du malade. — C'est un homme de 46 ans, au système musculaire peu développé et au système pileux assez fourni.

Les téguments présentent une teinte jaune généralisée, surtout accusée à la face. Les conjonctives sont ictériques. La peau est sèche et est le siège d'un prurit, surtout nocturne.

Les régions hépatique et splénique présentent des traces récentes de pointes de feu et de ventouses scarifiées.

Il existe un angiome capillaire sur la face postéro-interne de l'avant-bras droit et un autre sur la paupière supérieure gauche.

Le scrotum présente du côté gauche une teinte rouge assez marquée; le testicule et l'épididyme sont douloureux et augmentés de volume. La palpation fait sentir de petits noyaux disséminés sur le testicule; au niveau de la queue de l'épididyme, il existe un noyau assez volumineux. Le cordon, peu augmenté de volume, n'est pas douloureux. Rien à noter sur le canal déférent et les vésicules séminales. Cette inflammation du testicule date de huit jours; elle serait survenue brusquement et aurait été précédée, il y a quatre mois, d'une première poussée inflammatoire n'ayant duré que trois à quatre jours, sans laisser de traces.

Appareil digestif. — La langue est normale. L'appétit est bon; pas d'anorexie élective, pas de pesanteur après les repas; aucun signe de gastrite hyperpeptique. Pendant une dizaine d'années, le malade aurait eu fréquemment de la diarrhée. Actuellement les selles sont régulières.

Depuis deux ans, M... est porteur d'hémorroïdes qui tous les mois sont le siège d'une congestion assez marquée pendant deux à trois jours. A ce moment seulement, elles donnent lieu à de petites hémorrhagies.

La palpation du foie montre que cet organe occupe tout l'hypocondre droit, le creux épigastrique et une partie de l'hypocondre gauche. Il est fortement convexe, de sorte que le bord inférieur est situé beaucoup plus profondément que la face antérieure. Cette convexité est maxima au niveau du creux épigastrique et de l'hypocondre droit, elle commence à dimi-

nuer à deux travers de doigt au-dessus de l'ombilic. La surface du foie est lisse ; sa consistance est très dure.

La percussion limite cet organe en haut au quatrième espace intercostal sur la ligne mammaire, en bas à deux travers de doigt au-dessus de l'épine iliaque antéro-supérieure droite ; après avoir passé au niveau de l'ombilic, où il présente une encoche, le bord inférieur va se terminer au rebord costal gauche, au niveau de la neuvième côte.

L'espace de Traube est mat. La rate est très hypertrophiée, elle déborde le rebord costal de trois travers de doigt, sa consistance est ferme, sa hauteur atteint 19 centimètres.

Le foie et la rate sont le siège d'aucune douleur, même à la palpation profonde. Pas de frémissement. Pas d'urticaire. Il existe seulement de temps à autre un peu de douleur au niveau de l'épaule gauche.

Appareil respiratoire. — Rien à noter.

Appareil circulatoire. — La pointe du cœur, bat dans le quatrième espace intercostal au dessus du mamelon. Pas de souffle.

Le pouls ample et régulier bat à 80.

La tension artérielle est égale à 15.

Urines. — Les urines un peu foncées atteignent 1.000 à 1.200 grammes Pas d'albumine. Pas de sucre. Il existe du pigment rouge brun et de l'urobiline en grande quantité.

La température est de 38°.

Sérum. — Le degré de cholémie égale 1/3350.

La séro-réaction est complètement négative.

CONCLUSIONS

I. — La bile normale n'exerce *in vitro* aucune action agglutinante sur les microbes et sur le bacille d'Éberth en particulier.

II. — La bile retirée d'un organisme infecté par le bacille typhique ne possède sur ce bacille qu'un pouvoir faiblement agglutinatif très inconstant, parfois même complètement nul, contrairement aux diverses humeurs de ce même organisme.

III. — Il est de toute nécessité pour obtenir des résultats comparables et vraiment probants de s'adresser à une technique impeccable et rigoureusement identique dans tous les cas. Bien des cas, soi-disant positifs des divers auteurs allemands ne sont dus qu'à des défauts et à des erreurs du procédé expérimental.

IV. — La persistance de l'agglutination après l'infection typhique et la latence, les anomalies de formes bien connues, présentées par cette infection, rendent compte pour une large part de certains faits d'agglutination en dehors de toute fièvre typhoïde apparente. Il

est indispensable de soumettre les malades à un interrogatoire minutieux.

V. — La fréquence relative des infections biliaires à bacille d'Éberth, l'origine typhique de certains ictères dit catarrhaux expliquent l'apparition de l'agglutination dans certaines affections ictériques.

VI. — De sorte que l'agglutination n'est en aucune façon la conséquence du passage dans le sang des éléments de la bile, le degré plus ou moins accusé de cholémie n'est d'aucune influence sur l'apparition de ce phénomène lequel reste bien spécifique d'une infection éberthienne soit généralisée et ayant passé inaperçue du clinicien, soit plus spéciale et localisée sur les voies biliaires.

Vu : le président de thèse,

GILBERT

Vu : le Doyen,
DEBOVE

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris

L. LIARD

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- Achard. — *Société médicale des hôpitaux*, 24 juillet 1896.
- Achard et Bensaude. — *Société médicale des hôpitaux*, 31 juillet 1896.
- *Archives de médecine expérimentale et d'anat. path.* 1896, p. 759.
- Bensaude. — « Le phénomène de l'agglutination des microbes et ses applications à la pathogénie ». *Thèse Paris*, 1897.
- Bezançon et Philibert. — *Société médicale des hôpitaux*, 1901.
- Breuer. — « Zur Widal'schen Sero-diagnostik des Abdominaltyphus ».
- *Berliner Klinische Wochenschr.*, 25 et 30 novembre 1896.
- Bryant. — *British medical Journal*, 1899.
- Cantani. — « Ueber die agglutinierende Eigenschaft der Galle ». *Centralblatt für Bakteriol. und Parasit.*, 22 avril 1903.
- Catrin. — *Société médicale des hôpitaux*, 16 octobre 1896.
- *Presse médicale*, 17 octobre 1896.
- Chantemesse. — *Société médicale des hôpitaux*, 24 juillet 1896.
- Courmont. — « Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde ». *Société de Biologie*, 25 juillet 1896. »
- « Signification de la réaction agglutinante chez les typhiques. »
- *Thèse de Lyon*, 1897.
- Daddi. — *Rivista critica de clinica medica*, 1903, n° 7, p. 101.
- Dauriac. — « Des infections biliaires dans la fièvre typhoïde. » *Thèse Paris*, 1897.
- Dieulafoy. — « Sur le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. » *Bull. Acad. méd.* 3 s. XXXVI, 7-12, 1896.

- Dominici.** — « Angiocholites et cholécystites suppurées. » *Thèse Paris*, 1896.
- Dungern (von).** — *Münchener medicinische Wochens*, 1897.
- Dupaquier.** — « Sero-diagnostic of typhoid-fever. » *New-Orléans med. surgical Journal*, septembre 1893.
- Dupré.** — « Les infections biliaires. » *Thèse Paris*, 1891.
- Eckardt.** — « Widal'sche Seru neaktion bei Weil'scher Krankheit » *Münchener medic. Wochens*, 8 juillet 1902.
- Fournier.** — « Origine microbienne de la lithiase biliaire ». *Thèse Paris*, 1896.
- Gilbert, Herscher et Posternack.** — « Sur un procédé de dosage de la bilirubine dans le sérum sanguin (cholémimétrie). » *Soc. de Biologie*, 12 déc. 1903.
- Gilbert et Dominici.** — « Angiocholite et cholécystite typhiques expérimentales » *Soc. de Biologie*, 23 déc. 1893.
- Gilbert et Lippmann.** — « De la réaction agglutinante dans l'ictère ». *Soc. de Biologie*, 19 déc. 1903.
- « De l'ictère catarrhal d'origine éberthienne ». *Soc. de Biologie*, 30 janvier 1904.
- Gruber et Durham.** — « Eine neue Methode zu raschen Erkennung der Cholera vibrio und der Typhus-bacillus *Münch. med. Wochens*, 31 mars 1896.
- Grunbaum.** — Preliminary note on the use of the agglutinative action of human serum for the diagnosis of enteric fever. » *Lancet, London*, 1896, II, 806.
- « Ueber der Gebrauch der agglutinierenden Wirkung von menschlichen Serum für die Diagnose des Abdominaltyphus. » *Münch. med. Wochens*, 30 mars 1897.
- Guarnieri** — *Rivista generale italia di critica medica*, 1892.
- Hagenmüller.** — « De la cholécystite dans la fièvre typhoïde. » *Thèse Paris*, 1876.
- Honl.** — *Wiener Klin. Rundschau*, 1898.
- Joachim.** — « Zur Frage der grubor. Wildalschen Reaktion bei Ikterus. » *Wiener. Klin. Wochens*, 27 août 1903.
- Koehler.** — Zur Kritik des Agglutinations phenomens. » *Centrablatt. für Bacter. und Parasit*, 1901.
- Koenigstein.** — Ueber die agglutinierende Eigenschaft der Galle und der Serums beim Ikterus. » *Wiener. Klin. Wochens.*, 27 août 1903.
- Längstein et Merwein.** — « Gruber-Widalsche Serumeaktion bei Ikterus. » *Wiener. Klin. Wochens.*, 2 juillet 1903.

- Lemoine.** — *Soc. médicale des hôpitaux*, 1896, 24 juillet.
- Legendre.** — *Soc. médicale des hôpitaux*, 1901.
- Lippmann.** — « Le microbisme biliaire normal et pathologique. »
Thèse Paris, 1904.
- Longuet.** — « Angiocholécystite à bacille d'Éberth. » *Gaz. des hôpitaux*, 1894.
- Megele.** — « Widal'sche Serumeaktion bei Leberabszess. » *Münch. med. Wochens.*, 7 avril 1903.
- Pfeiffer et Kolle.** — « Zur differential diagnose der Typhus bacil. vermittlems Serums gegen Typhus immunisirten Thieren. »
Deutsche, medic. Wochens., 19 mars 1896.
- Ramond et Faitout.** — *Soc. de Biologie*, 26 déc. 1096.
- Thøelen et Milles.** — « Quelques nouvelles applications de la méthode de séro-diagnostic de Widal. » *Clinique. Bruxelles*, 3 septembre 1896.
- Weinberg.** — « Quelques faits de séro-diagnostic dans la fièvre typhoïde. » *Presse médicale*, 1896, p. 682.
- Widal.** — « Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. » *Soc. méd. des hôpitaux*, 20 juin 1896.
— *Soc. méd. des hôpitaux*, 4 juillet 1896.
— *Soc. méd. des hôpitaux*, 31 juillet 1896.
- Widal et Sicard.** — *Soc. méd. des hôpitaux*, 3 et 24 juillet 1896.
— « Recherches sur la nature de la substance agglutinante et sa fixation sur les albuminoïdes du sang et des humeurs des typhiques. » *Acad. de méd.*, 29 septembre 1896.
- Widal et Sicard.** — « Étude sur le séro-diagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques. » *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 mai 1896.
- Zupnik.** — « Erfahrungen über die Gruber-Widal'sche Reaktion und Autoagglutination bei Typhus-abdominalis. » *Zeitschrift für Heilkunden*, 1901.
— « Widal'sche Serumeaktion bei Weilscher Krankheit. » *Münchener medic. Wochens.*, 1902, 5 août.

TABLE

	Pages
Introduction	7
CHAPITRE I. — Histoire de la réaction agglutinante dans l'ictère.	12
CHAPITRE II. — Description de notre technique. — Exposé des résultats.	28
CHAPITRE III. — Étude comparative et critique des obser- vations. — Interprétation des résultats	35
Observations	53
Conclusions.	81
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	83

